



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 120740

(13) C2

(51) МПК

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 405/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

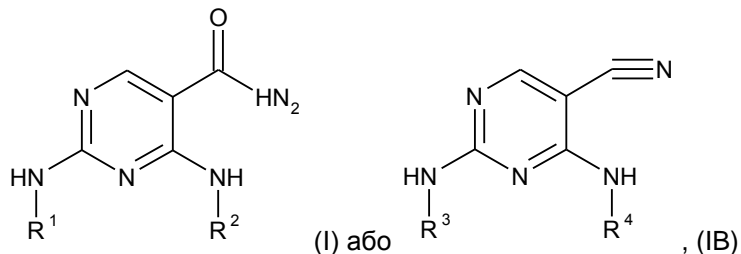
- (21) Номер заявки: а 2013 13555
- (22) Дата подання заявки: 20.04.2012
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2020
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/478,076, 61/555,339
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.04.2011, 03.11.2011
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US
- (41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2014, Бюл.№ 7
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2020, Бюл.№ 3
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2012/034349, 20.04.2012

- (72) Винахідник(и):
Беннет Брайдон Л. (US),
Ельснер Ян (US),
Ердман Пол (US),
Хілграф Роберт (US),
ЛеБрен Лорі Енн (US),
МакКаррік Мер (US),
Могхаддам Мехран Ф. (US),
Нейджи Марк А. (US),
Норріс Стефан (US),
Пейзнер Девід А. (US),
Слосс Меріанн (US),
Романов Уїлліам Дж. (US),
Сатох Йосітака (US),
Тіке Джейєшрі (US),
Йоон Вон Хіунг (US),
Дельгадо Мерседес (US)
- (73) Власник(и):
СІГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЕлЕлСі,
4550 Towne Centre Court, San Diego, CA
92121, United States of America (US)
- (74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 1184376 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]), 06.03.2002
WO 2008/009458 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; DUTHALER RUDOLF [CH]), 24.01.2008
WO 2010/090875 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; LI HUI [US]), 12.08.2010
WO 2010/129802 A1 (PORTOLA PHARM INC [US]; BAUER SHAWN [US]; ROSE JACK [US]; SONG YON), 11.11.2010
WO 2010/144468 A1 (ABBOTT LAB [US]; CURTIN MICHAEL [US]; MICHAELIDES MICHAEL [US]), 16.12.2010
WO 2009/145856 A1 (PORTOLA PHARM INC [US]; BAUER SHAWN [US]; JIA ZHAOZHONG [US]), 03.12.2009
EP 1518855 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; ASTELLAS PHARMA INC [JP]), 30.03.2005

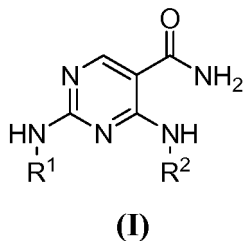
UA 120740 C2

(54) ЗАМІЩЕНІ ДІАМІНОКАРБОКСАМІДНІ І ДІАМІНОКАРБОНІТРИЛЬНІ ПОХІДНІ ПІРИМІДИНІВ, ЇХ КОМПОЗИЦІЇ І СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ З ЇХ ДОПОМОГОЮ**(57)** Реферат:

В описі представлені діамінопіримідинові сполуки з наведеними нижче структурами:



де R¹, R², R³ і R⁴ визначені у даному описі, композиції, що містять ефективну кількість діамінопіримідинової сполуки, і способи лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки або станів, лікування або профілактика яких можливі за рахунок інгібування шляху JNK.



У даному документі описані деякі діамінокарбоксамідні і діамінокарбонітрильні похідні піримідинових сполук, композиції, що містять ефективну кількість таких сполук, і способи лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки або станів, лікування або профілактика яких можливі за рахунок інгібування шляху JNK, що включають введення ефективною кількості таких діамінокарбоксамідних і діамінокарбонітрильних похідних піримідинових сполук індивіду, який потребує цього.

Галузь техніки

Зв'язок між патологічним фосфорилюванням білка і наслідком або причиною захворювань був відомий більше 20 років. Тому протеїнкінази стали дуже важливою групою мішеней для лікарських засобів. [Див. Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel *et al.* *Curr. Med. Chem.* 14: 2214-223 (2007); Grimminger *et al.* *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)]. Пізні інгібітори протеїнкіназ були використані у клінічній практиці для лікування широкого спектра захворювань, таких як рак і хронічні запальні захворювання, включаючи ревматоїдний артрит і псоріаз. [Див. Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)].

JNK є серин/треонінкіназою, що всюди експресується, що належить разом з ERK (кіназою, що регулюється позаклітинними сигналами) і p38, до сімейства протеїнкіназ, які активуються мітогеном (MAPK). [Kyriakis JM, *Sci. STKE* (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, *et al.* *Sci. STKE* (1):pe1 (1999); Schramek H, *News Physiol. Sci.* 17:62-7 (2002); Ichijo H, *Oncogene* 18(45):6087-93 (1999)]. MAPK є важливими медіаторами передачі сигналів від поверхні клітини до ядра, використовуючи каскад фосфорилювання, для одержання узгодженої клітинної відповіді на зовнішній подразник шляхом фосфорилювання вибраних внутрішньоклітинних білків, включаючи фактори транскрипції. Крім того, JNK також фосфорилює неядерні білки, наприклад, представників сімейств IRS-1 і Bcl-2. [Davis RJ, *Trends Biochem. Sci.* 9(11):470-473 (1994); Seger R *et al.*, *FASEB J.*; 9(9):726-35 (1995); Fanger GR *et al.*, *Curr. Opin. Genet. Dev.*; 7(1):67-74 (1997)].

Протеїнкіназа, що активується мітогеном (MAP), бере участь у передачі сигналів до ядра клітини у відповідь на позаклітинний подразник. Приклади кіназ MAP від ізомерів ERK p38 і JNK включають, але ними не обмежуються, протеїнкіназу 1, що активується мітогеном (ERK2), протеїнкіназу 8, що активується мітогеном (JNK1), протеїнкіназу 9, що активується мітогеном (MAPK9 або JNK2), протеїнкіназу 10, що активується мітогеном (MAPK10 або JNK3) і протеїнкіназу 14, що активується мітогеном (MAPK14 або p38alpha). Кінази MAP належать до сімейства пролін-направлених серин/треонінкіназ, які опосередковують передачу сигналу від позаклітинних рецепторів або білків хіт-шоку, осмотичного стресу, активних окиснювальних форм (ROS) або УФ-випромінювання. [Див., Sridhar *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]. Кінази MAP активуються шляхом фосфорилювання треоніну і тирозину за допомогою біспецифічних протеїнкіназ, включаючи кінази MEKK і MEKK, розташованих далі у сигнальному шляху. Як було показано, клітинна проліферація і диференціація знаходяться під регуляторним контролем множини каскадів кіназ MAP. [див. Sridhar *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]. Сам по собі, шлях кіназ MAP відіграє роль при великому числі хворобливих станів. Наприклад, було показано, що дефекти в активності кіназ MAP приводять до патологічної клітинної проліферації і до виникнення злоякісних новоутворень. [див., Hu *et al.*, *Cell Growth Differ.* 11:191-200 (2000); і Das *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.* 40:141 (1996)]. Більш того, активність кінази MAP залучена до резистентності до інсуліну, пов'язаної з діабетом типу 2 [див., Virkamaki *et al.*, *J. Clin. Invest.* 103:931-943 (1999)] і ожирінням. Зміни у резистентності до інсуліну можуть мати прямий вплив на метаболізм глюкози і ліпідів у печінці, що здійснює внесок у розвиток стеатозу, який може прогресувати до фіброзу печінки [Vallerie *et al.* *Science Translational Medicine* 2(60):1-7 (2010)].

Стеатоз може розвиватися у присутності або насиченої, або ненасиченої вільної жирної кислоти (FFA). FFA сприяє стійкій активації JNK у печінці, а надмірна концентрація FFA може привести до апоптозу гепатоцитів. Повідомлялося, що миші JNK2 -/- частково захищені від стеатозу і апоптозу завдяки насиченій FFA (наприклад, стеаринова кислота), але захист не пов'язаний з ненасиченим FFA [Malhi *et al.* *J. Biol. Chem.* 281:12093-12101 (2006)]. Миші JNK1 -/- були захищені від ураження, що викликається FFA. Роль JNK1 і JNK2 була досліджена у мишей, які одержували корм з CDAA, у яких було відмічено прогресування стеатозу до стеатогепатиту і потім до гепатофіброзу [Kodama *et al.*, *Gastroenterology* 137:1467-1477 (2009)]. Тоді як у обох мишей, JNK1 -/- і JNK2 -/-, розвивався стеатоз, миші JNK1 -/-, але не миші JNK2 -/-, проявляли значну стійкість у прогресуванні до гепатиту і фіброзу. Химерні миші з делецією JNK1 -/-, обмеженою клітинами кісткового мозку, також проявляли резистентність до гепатиту і фіброзу, які пов'язані з активацією клітин Купфера як ключового запускаючого фактора прогресування

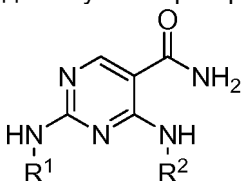
стеатозу. Безумовно, макрофаги JNK1 +/- не експресують IL-1, IL-6, TNF і NO у відповідь на LPS [Sanchez-Tillo et al., J Biol Chem. 282(17):12566-73 (2007)], а у клітинах Купфера, одержаних у мишей JNK1 +/- або у мишей дикого типу, і оброблених інгібітором JNK, SP600125, було відмічене зниження експресії TNF, IL-6 та IL-1 у відповідь на LPS [Kodama et al., Gastroenterology 137:1467-1477 (2009)].

Знання всіх лабіринтів шляхів протеїнкіназ і складностей взаємозв'язків і взаємодій різних протеїнкіназ і кіназних шляхів є основною важливою задачею при розробці фармацевтичних засобів, здатних діяти як модулятори протеїнкіназ, регулятори або інгібітори, які здійснюють ефективний вплив на різні кінази або множину кіназних шляхів. Таким чином, залишається потреба у нових модуляторах кінази і, зокрема, у модуляторах JNK.

Вказівка або позначення будь-якого посилання у розділі 2 даного опису не повинні тлумачитися так, що посилання є посиланням рівня техніки.

Короткий опис

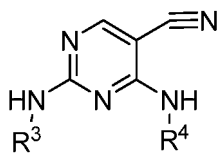
У даному описі розкриті сполуки наведеної нижче формули (I):



(I)

і їх фармацевтично прийнятні солі, таутомери, ізотопологи, стереоізомери і проліки, де R^1 і R^2 визначені у даному описі.

У даному описі розкриті сполуки наведеної нижче формули (IB):



(IB)

і їх фармацевтично прийнятні солі, таутомери, ізотопологи, стереоізомери і проліки, де R^3 і R^4 визначені у даному описі.

Сполуки формули (I) або формули (IB), або їх фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, ізотополог, стереоізомер або проліки (кожний позначений у даному описі як «діамінопіримідинова сполука») можуть використовуватися для лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки або діабету, і/або метаболічного синдрому, які приводять до розвитку фіброзних захворювань печінки, як описано у даному описі. В іншому аспекті діамінопіримідинова сполука може використовуватися для лікування або профілактики стану, лікування або профілактика якого можлива шляхом інгібування шляху JNK, як описано у даному описі.

В одному з аспектів у даному описі розкриті діамінопіримідинові сполуки, такі як, наприклад, у таблицях 1, 2 і 3.

В одному з аспектів у даному описі розкриті фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість діамінопіримідинової сполуки, описаної у даному описі, і фармацевтично прийнятного носія, ексципієнта або наповнювача. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція придатна для перорального, парентерального, черезслизового, черезшкірного введення або для місцевого застосування.

В одному з аспектів у даному описі розкриті способи лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки, таких як неалкогольний стеатогепатит, стеатоз, цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз, гепатит, гепатоцелюлярна карцинома і фіброз печінки, пов'язаний з хронічним або повторюваним вживанням алкоголю, з інфекцією, з пересадженням печінки або з ураженням печінки, викликаним прийомом лікарських засобів, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості діамінопіримідинової сполуки, описаної у даному описі, і фармацевтично прийнятного носія, ексципієнта або наповнювача. В іншому аспекті у даному описі розкриті способи лікування або профілактики діабету або метаболічного синдрому, які приводять до розвитку фіброзних захворювань печінки, таких як безалкогольний стеатогепатит, стеатоз, гепатит або цироз, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості діамінопіримідинової сполуки.

Крім того, у даному описі запропоновані способи лікування або профілактики стану, лікування або профілактика якого здійснюється за рахунок інгібування шляху JNK, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективною кількістю діамінопіримідинової сполуки, описаної у даному описі, і фармацевтично прийнятної носія, ексципієнта або наповнювача.

В одному з аспектів у даному описі розкриті способи інгібування кінази, наприклад, JNK1, JNK2 або обох цих кіназ, у клітині, що експресує вказану кіназу, які включають введення вказаної клітини у контакт з ефективною кількістю діамінопіримідинової сполуки, описаної у даному описі.

В іншому аспекті у даному описі розкриті способи одержання діамінопіримідинових сполук, описаних у даному описі.

Ці варіанти здійснення можуть бути більш зрозумілі при відсиланні до розділу «Докладний опис» і «Приклади», які призначені для ілюстрації необмежених варіантів здійснення.

Докладний опис

Визначення

«Алкільна» група являє собою насичений, частково насичений або ненасичений прямий або розгалужений ланцюг нециклічних вуглеводнів з 1-10 атомами вуглецю, звичайно, 1-8 атомами вуглецю або, у деяких варіантах здійснення, 1-6, 1-4 або 2-6 атомами вуглецю. Приклади алкільних груп включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил; при цьому насичені розгалужені алкіли включають -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, -неопентил, трет-пентил, -2-метилпентил, -3-метилпентил, -4-метилпентил, -2,3-диметилбутил і тому подібне. Приклади ненасичених алкільних груп, серед іншого, включають, але ними не обмежуються, вініл, аліл, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ і $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Якщо для алкільних груп, описаних у даному описі, вказано - «заміщені», то вони можуть бути заміщені будь-яким замісником або замісниками, які можна знайти у прикладах сполук і у варіантах здійснень, описаних у даному описі, а також, галогеном (хлор, йод, бром або фтор); алкілом; гідроксилом; алкокси; алкоксіалкілом; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіолом; тіоефіром; іміном; імідом; амідом; гуанідом; енаміном; амінокарбонілом; ациламіно; фосфонато; фосфіном; тіокарбонілом; сульфонілом; сульфоном; сульфонамідом; кетоном; альдегідом; складним ефіром; сечовиною; уретаном; оксимом; гідроксиламіном; алкоксіаміном; аралкоксіаміном; N-оксидом; гідразином; гідразидом; гідразоном; азидом; ізоціанатом; ізотіоціанатом; ціанатом; тіоціанатом; $\text{B}(\text{OH})_2$ або $\text{O}(\text{алкіл})\text{амінокарбонілом}$.

«Циклоалкільна» група являє собою насичену, частково насичену або ненасичену циклічну алкільну групу з 3-10 атомами вуглецю, що має одиничне циклічне кільце або множинні конденсовані або зв'язані містками кільця, які можуть бути необов'язково заміщені 1-3 алкільними групами. У деяких варіантах здійснення циклоалкільні групи мають 3-8 кільцевих членів, тоді як в інших варіантах здійснення число кільцевих атомів вуглецю знаходиться у діапазоні 3-5, 3-6 або 3-7. Такі циклоалкільні групи включають, як приклад, одиничні кільцеві структури, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил і тому подібне або множинні кільцеві структури або кільцеві структури, зв'язані містками, такі як 1-біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, адамантил і тому подібне. Приклади ненасичених циклоалкільних груп, серед іншого, включають циклогексеніл, циклопентеніл, циклогексадієніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Такі заміщені циклоалкільні групи включають, як приклад, циклогексанол і тому подібне.

«Арильна» група являє собою ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 атомами вуглецю, що має одиничне кільце (наприклад, феніл) або множинні конденсовані кільця (наприклад, нафтил або антріл). У деяких варіантах здійснення арильні групи містять 6-14 атомів вуглецю, і в інших - 6-12 або навіть 6-10 атомів вуглецю у кільцевих частинах груп. Конкретні приклади арилів включають феніл, біфеніл, нафтил і тому подібне. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Фраза «арильні групи» також включає групи, що містять конденсовані кільця, такі як конденсовані ароматичні-аліфатичні кільцеві системи (наприклад, інданіл, тетрагідронафтил і тому подібне).

«Гетероарильна» група являє собою арильну кільцеву систему, що має від одного до чотирьох гетероатомів у кільцевих атомах у гетероароматичній кільцевій системі, де атоми, що залишилися, являють собою атоми вуглецю. У деяких варіантах здійснення гетероарильні групи містять 3-6 кільцевих атомів, в інших - 6-9 або навіть 6-10 атомів у кільцевих частинах груп. Придатні гетероатоми включають кисень, сірку і азот. У деяких варіантах здійснення

гетероарильна кільцева система є моноциклічною або біциклічною. Необмежувальні приклади включають, але ними не обмежуються, групи, такі як піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензізоксазоліл (наприклад, бензо[d]ізоксазоліл), тіазоліл, піроліл, піридазиніл, піримідил, піразиніл, тіофеніл, бензотіофеніл, фураніл, бензофураніл, індоліл (наприклад, індоліл-2-оніл або ізоіндолін-1-оніл), азаіндоліл (піролопіридил або 1H-піроло[2,3-b]піридил), індазоліл, бензімідазоліл (наприклад, 1H-бензо[d]імідазоліл), імідазопіридил (наприклад, азабензімідазоліл або 1H-імідазо[4,5-b]піридил), піразолопіридил, триазолопіридил, бензотриазоліл (наприклад, 1H-бензо[d][1,2,3]триазоліл), бензоксазоліл (наприклад, бензо[d]оксазоліл), бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, ізоксазолопіридил, тіанафталеніл, пуриніл, ксантиніл, аденініл, гуанініл, хінолініл, ізохінолініл (наприклад, 3,4-дигідроізохінолін-1(2H)-оніл), тетрагідрохінолініл, хіноксалініл і хіназолініл.

«Гетероцикліл» являє собою ароматичний (також позначений як гетероарил) або неароматичний циклоалкіл, в якому від одного до чотирьох кільцевих атомів вуглецю незалежно заміщені гетероатомом з групи, що складається з O, S і N. У деяких варіантах здійснення гетероциклільні групи включають 3-10 членів кільця, тоді як інші групи мають 3-5, 3-6 або 3-8 членів кільця. Гетероцикліли можуть бути зв'язані з іншими групами на будь-якому атомі кільця (тобто, на будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі гетероциклічного кільця). Гетероциклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Гетероциклільні групи включають ненасичені, частково насичені і насичені кільцеві системи, такі як, наприклад, імідазолільні, імідазолінільні та імідазолідинільні (наприклад, імідазолідин-4-он або імідазолідин-2,4-діоніл) групи. Термін гетероцикліл включає конденсовані кільцеві типи, включаючи ті, які містять конденсовані ароматичні і неароматичні групи, такі як, наприклад, 1- і 2-амінотетралін, бензотриазоліл (наприклад, 1H-бензо[d][1,2,3]триазоліл), бензімідазоліл (наприклад, 1H-бензо[d]імідазоліл), 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл і бензо[1,3]діоксоліл. Фраза також включає поліциклічні кільцеві системи, зв'язані мітками, що містять гетероатом, такий як, але не обмежуючись, хінуклідил. Характерні приклади гетероциклільної групи включають, але ними не обмежуються, азиридиніл, азетидиніл, азепаніл, оксетаніл, піролідил, імідазолідиніл (наприклад, імідазолідин-4-оніл або імідазолідин-2,4-діоніл), піразолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідрофураніл, діоксоліл, фураніл, тіофеніл, піроліл, піролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензізоксазоліл (наприклад, бензо[d]ізоксазоліл), тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піперидил, піперазиніл (наприклад, піперазин-2-оніл), морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл (наприклад, тетрагідро-2H-піраніл), тетрагідротіопіраніл, оксатіаніл, діоксил, дитіаніл, піраніл, піридил, піримідил, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, дигідропіридил, дигідродитініл, дигідродитіоніл, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл, гомопіперазиніл, хінуклідил, індоліл (наприклад, індоліл-2-оніл або ізоіндолін-1-оніл), індолініл, ізоіндоліл, ізоіндолініл, азаіндоліл (піролопіридил або 1H-піроло[2,3-b]піридил), індазоліл, індолізиніл, бензотриазоліл (наприклад 1H-бензо[d][1,2,3]триазоліл), бензімідазоліл (наприклад, 1H-бензо[d]імідазоліл або 1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-оніл), бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксадіазоліл, бензоксазиніл, бензодитініл, бензоксатініл, бензотіазиніл, бензоксазоліл (тобто, бензо[d]оксазоліл), бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[1,3]діоксоліл, піразолопіридил (наприклад, 1H-піразоло[3,4-b]піридил, 1H-піразоло[4,3-b]піридил), імідазопіридил (наприклад, азабензімідазоліл або 1H-імідазо[4,5-b]піридил), триазолопіридил, ізоксазолопіридил, пуриніл, ксантиніл, аденініл, гуанініл, хінолініл, ізохінолініл (наприклад, 3,4-дигідроізохінолін-1(2H)-оніл), хінолізиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, птеридиніл, тіанафталеніл, дигідробензотіазиніл, дигідробензофураніл, дигідроіндоліл, дигідробензодіоксиніл, тетрагідроіндоліл, тетрагідроіндазоліл, тетрагідробензімідазоліл, тетрагідробензотриазоліл, тетрагідропіролопіридил, тетрагідропіразолопіридил, тетрагідроімідазопіридил, тетрагідротриазолопіридил, тетрагідропіримідин-2(1H)-он і тетрагідрохінолініл. Характерні неароматичні гетероциклільні групи не включають конденсовані кільцеві типи, які містять конденсовану ароматичну групу. Приклади неароматичних гетероциклільних груп включають азиридиніл, азетидиніл, азепаніл, піролідил, імідазолідиніл (наприклад, імідазолідин-4-оніл або імідазолідин-2,4-діоніл), піразолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідрофураніл, піперидил, піперазиніл (наприклад, піперазин-2-оніл), морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл (наприклад, тетрагідро-2H-піраніл), тетрагідротіопіраніл, оксатіаніл, дитіаніл, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл, гомопіперазиніл, хінуклідил або тетрагідропіримідин-2(1H)-он. Характерні заміщені гетероциклільні групи можуть бути моно-заміщеними або заміщеними більше одного разу, наприклад, але не обмежуючись, піридилільні або морфолінільні групи, які являють собою 2-, 3-, 4-, 5- або 6-заміщені або дизаміщені різними замісниками, такими як перераховані вище, групи.

«Циклоалкілалкільна» група являє собою радикал формули: -алкіл-циклоалкіл, де алкіл і циклоалкіл такі, як визначені вище. Заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути заміщені на алкільні, на циклоалкільні або і на алкільні, і на циклоалкільні частинах групи. Характерні циклоалкілалкільні групи включають, але ними не обмежуються, метилциклопропіл, метилциклобутил, метилциклопентил, метилциклогексил, етилциклопропіл, етилциклобутил, етилциклопентил, етилциклогексил, пропілциклопентил, пропілциклогексил і тому подібне.

«Аралкільна» група являє собою радикал формули: -алкіл-арил, де алкіл і арил визначені вище. Заміщені аралкільні групи можуть бути заміщені на алкільні, на арильні або і на алкільні, і на арильні частинах групи. Характерні аралкільні групи включають, але ними не обмежуються, бензильну і фенетильну групи і конденсовані (циклоалкіларил)алкільні групи, такі як 4-етилінданіл.

«Гетероцикліалкільна» група являє собою радикал формули: -алкіл-гетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл визначені вище. Заміщені гетероцикліалкільні групи можуть бути заміщені на алкільний, на гетероциклільний або і на алкільний, і на гетероциклільний частинах групи. Характерні гетероцикліалкільні групи включають, але ними не обмежуються, 4-етилморфолініл, 4-пропілморфолініл, фуран-2-ілметил, фуран-3-ілметил, піридин-3-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілетил та індол-2-ілпропіл.

«Галоген» являє собою фтор, хлор, бром або йод.

«Гідроксіалкільна» група являє собою алкільну групу, як описано вище, заміщену однією або декількома гідроксигрупами.

«Алкокси» група являє собою -O-(алкіл), де алкіл визначений вище.

«Алкокіалкіл» група являє собою -(алкіл)-O-(алкіл), де алкіл визначений вище.

«Аміно» група являє собою радикал формули: -NH₂.

«Алкіламіно» група являє собою радикал формули: -NH-алкіл або -N(алкіл)₂, де кожний алкіл незалежно визначений вище.

«Карбокси» група являє собою радикал формули: -C(O)OH.

«Амінокарбонільна» група являє собою радикал формули: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) або -C(O)NH₂, де кожний R[#] незалежно являє собою заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл або гетероциклільна група, як визначено у даному описі.

«Ациламіно» група являє собою радикал формули: -NHC(O)(R[#]) або -N(алкіл)C(O)(R[#]), де кожний алкіл і R[#] незалежно визначені вище.

«Сульфоніламіно» група являє собою радикал формули: -NHSO₂(R[#]) або -N(алкіл)SO₂(R[#]), де кожний алкіл і R[#] визначені вище.

Група «сечовини» являє собою радикал формули: -N(алкіл)C(O)N(R[#])₂, -N(алкіл)C(O)NH(R[#]), -N(алкіл)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]) або -NH(CO)NHR[#], де кожний алкіл і R[#] незалежно визначені вище.

Якщо для груп, описаних у даному описі, крім алкільної групи, вказано «заміщені», то групи можуть бути заміщені будь-яким придатним замісником або замісниками. Характерні приклади замісників можуть бути знайдені у прикладах сполук і у варіантах здійснення, розкритих у даному описі, а також являють собою галоген (хлор, йод, бром або фтор); алкіл; гідроксил; алкокси; алкокіалкіл; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіол; тіоефір; імін; імід; амідин; гуанідин; енамін; амінокарбоніл; ациламіно; фосфонато; фосфін; тіокарбоніл; сульфоніл; сульфон; сульфонамід; кетон; альдегід; складний ефір; сечовину; уретан; оксим; гідроксил амін; алкокіамін; аралкокіамін; N-оксид; гідразин; гідрозид; гідразон; азид; ізоціанат; ізотіоціанат; ціанат; тіоціанат; кисень (=O); B(OH)₂, O(алкіл)амінокарбоніл; циклоалкіл, який може бути моноциклічним або конденсованим, або неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил) або гетероцикліл, який може бути моноциклічним або конденсованим, або неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл); моноциклічний або конденсований, або неконденсований поліциклічний арил або гетероарил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридил, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідил, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл) алкілокси; аралкілокси; гетероциклілокси; і гетероцикліалкокси.

Як використовується у даному описі, термін «діамінопіримідинова сполука» стосується сполук формули (I) і формули (IB), а також інших варіантів здійснення за даним винаходом. В одному з варіантів здійснення «діамінопіримідинова сполука» являє собою сполуку, вказану у таблицях 1, 2 і 3. Термін «діамінопіримідинова сполука» включає фармацевтично прийнятні солі, таутомери, ізотопологи, стереоізомери і проліки сполук за даним винаходом.

Як використовується у даному описі термін «фармацевтично прийнятна(і) сіль(солі)» стосується солі, одержаної з фармацевтично прийнятною нетоксичною кислотою або основою, включаючи неорганічну кислоту і основу та органічну кислоту і основу. Придатні фармацевтично прийнятні солі додання основи сполук формули (I) включають, але ними не обмежуються, солі металів, одержані з алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку або органічних солей, одержаних з лізіну, N,N'-добензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглуміну (N-метилглюкаміну) і прокаїну. Придатні нетоксичні кислоти включають, але ними не обмежуються, неорганічні і органічні кислоти, такі як оцтова, альгінова, антранілова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етенсульфонова, мурашина, фумарова, фуоронова, галактуоронова, глюконова, глюкуронова, глюмотова, гліколінова, бромистоводнева, хлористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, малеїнова, мигдалева, метансульфонова, муцинова, азотна, памова, пантотенова, фенілоцтова, фосфорна, пропіонова, саліцилова, стеаринова, бурштинова, сульфанілова, сірчана, винна кислота і п-толуолсульфонова кислота. Специфічні нетоксичні кислоти включають соляну, бромистоводневу, малеїнову, фосфорну, сірчану і метансульфонову кислоти. Приклади специфічних солей, таким чином, включають солі гідрохлориду і мезилату. Інші солі добре відомі у даній галузі, див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) або Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Як використовується у даному описі, якщо не вказано іншого, термін «проліки» означає діамінопіримідинову сполуку, яка може гідролізувати, окиснювати або іншим чином реагувати у біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*) з виходом активної сполуки, зокрема, діамінопіримідинової сполуки або сполуки формули (I). Приклади проліків включають, але ними не обмежуються, похідні і метаболіти діамінопіримідинової сполуки, які включають біогідролізовані групи, такі як біогідролізовані аміді, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і біогідролізовані аналоги фосфату. У деяких варіантах здійснення проліки сполук з карбоксильними функціональними групами являють собою нижчі алкільні ефіри карбонової кислоти. Ефіркарбоксилати звичайно утворюються шляхом етерифікації будь-якої групи карбонової кислоти, присутньої на молекулі. Проліки можуть бути звичайно одержані з використанням добре відомих способів, таких як способи, описані Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) і Design i Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

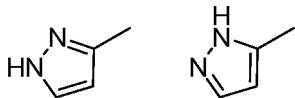
Як використовується у даному описі, якщо не вказано іншого, термін «стереоізомер» або «стереомерно чисті» означає стереоізомер діамінопіримідинової сполуки, який по суті вільний від інших стереоізомерів сполуки. Наприклад, стереомерно чиста сполука, що має один хіральний центр, буде по суті вільна від протилежного енантіомера сполуки. Стереомерно чисті сполуки, що мають два хіральних центри, будуть по суті вільні від інших діастереомерів сполуки. Як правило, стереомерно чиста сполука містить більш ніж близько 80% за масою одного стереоізомеру сполуки і менш ніж близько 20% за масою інших стереоізомерів сполуки, більш ніж близько 90% за масою одного стереоізомеру сполуки і менш ніж близько 10% за масою інших стереоізомерів сполуки, більш ніж близько 95% за масою одного стереоізомеру сполуки і менш ніж близько 5% за масою інших стереоізомерів сполуки або більш ніж близько 97% за масою одного стереоізомеру сполуки і менш ніж близько 3% за масою інших стереоізомерів сполуки. Діамінопіримідинові сполуки можуть мати хіральні центри і можуть існувати у вигляді рацематів, індивідуальних енантіомерів або діастереомерів і їх сумішей. Всі такі ізомерні форми включені у межі варіантів здійснення, описаних у даному описі, включаючи їх суміші.

Застосування стереомерно чистих форм таких діамінопіримідинових сполук, а також застосування сумішей цих форм, включені як варіанти здійснення, описані у даному описі. Наприклад, суміші, що містять еквівалентні або нееквівалентні кількості енантіомерів конкретної діамінопіримідинової сполуки, можуть використовуватися у способах і композиціях, описаних у даному описі. Ці ізомери можуть бути асиметрично синтезовані або розчинені, використовуючи стандартні підходи, такі як хіральні колонки або хіральні розчинювальні агенти. Див., наприклад, Jacques, J., *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compound (McGraw-Hill, NY, 1962); і Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Потрібно також зазначити, що діамінопіримідинові сполуки можуть включати ізомери E і Z або їх суміші і цис, і транс ізомери або їх суміші. У деяких варіантах здійснення

діамінопіримідинові сполуки виділяють або у вигляді E, або у вигляді Z ізомеру. В інших варіантах здійснення діамінопіримідинові сполуки являють собою суміш ізомерів E і Z.

«Таутомери» належать до ізомерних форм сполуки, які знаходяться у рівновазі одна з одною. Концентрації ізомерних форм залежать від оточення, в якому виявляється сполука, і можуть відрізнятися в залежності від, наприклад, того є сполука твердою речовиною або знаходиться в органічному або водному розчині. Наприклад, у водному розчині піразоли можуть існувати у наведених нижче ізомерних формах, які позначені як таутомери кожного:



Як добре зрозуміло фахівцям у даній галузі, велика різноманітність функціональних груп та інших структур може мати таутомеризм і всі таутомери сполук формули (I) включені у межі даного винаходу.

Потрібно також зазначити, що діамінопіримідинові сполуки можуть містити неприродні пропорції атомних ізоотопів одного або декількох атомів. Наприклад, сполуки можуть бути помічені радіоактивною міткою з радіоактивним ізоотопом, таким як, наприклад, тритій (^3H), йод-125 (^{125}I), сірка-35 (^{35}S) або вуглець-14 (^{14}C), або можуть бути ізоотопічно насиченими, наприклад, дейтерієм (^2H), вуглецем-13 (^{13}C) або азотом-15 (^{15}N). Як використовується у даному описі, «ізоотополог» являє собою ізоотопічно насичену сполуку. Термін «ізоотопічно насичене» стосується атома, що має ізоотопічну композицію, відмінну від природної ізоотопічної композиції цього атома. «Ізоотопічно насичене» може також стосуватися сполуки, яка містить щонайменше один атом з ізоотопічною композицією, відмінною від природної ізоотопічної композиції цього атома. Термін «ізоотопічна композиція» стосується кількості кожного ізоотопу, представленого для даного атома. Мічені радіоактивною міткою та ізоотопічно насичені сполуки можуть використовуватися як терапевтичні засоби, наприклад, протиракові і протизапальні терапевтичні засоби, засоби для досліджень, наприклад, реагенти для аналізу зв'язування, і як діагностичні засоби, наприклад, візуалізуючі засоби *in vivo*. Мається на увазі, що всі ізоотопічні варіанти діамінопіримідинових сполук, описаних у даному описі, є вони радіоактивними чи ні, входять у межі варіантів здійснення даного винаходу. У деяких варіантах здійснення запропоновані ізоотопологи діамінопіримідинових сполук, наприклад, ізоотопологами є діамінопіримідинові сполуки, насичені дейтерієм, вуглецем-13 або азотом-15.

«JNK» означає білок або його ізоформу, що експресується генами JNK1, JNK2 або JNK3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996)).

«Лікування», як використовується у даному описі, означає поліпшення, загалом або частково, перебігу розладу, захворювання або стану, або одного або декількох симптомів, пов'язаних з розладом, захворюванням або станом, або сповільнення або припинення подальшого прогресування або погіршення цих симптомів, або полегшення або усунення власне причин(и) розладу, захворювання або стану. В одному з варіантів здійснення захворюванням є фіброз печінки, такий як неалкогольний стеатогепатит, стеатоз (тобто жирова дистрофія печінки), цироз, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз, гепатит, гепатоцелюлярна карцинома або фіброз печінки, пов'язаний з хронічним або повторюваним вживанням алкоголю (алкогольний гепатит), з інфекцією (наприклад, вірусною інфекцією, такою як HCV), з пересадженням печінки або з ураженням печінки, викликаним прийомом лікарських засобів (наприклад, ацетамінофенова токсичність). У деяких варіантах здійснення «лікування» означає поліпшення, загалом або частково, перебігу розладу, захворювання або стану, або симптомів, пов'язаних з діабетом або метаболічним синдромом, які приводять до розвитку фіброзу печінки, таких як неалкогольний стеатогепатит, стеатоз (тобто, жирова дистрофія печінки), гепатит або цироз, або сповільнення, припинення подальшого прогресування або погіршення цих симптомів. В одному з варіантів здійснення даного винаходу симптомом є жовтяниця. В іншому варіанті здійснення «лікування» означає поліпшення, загалом або частково, розладу, захворювання або стану, або симптомів, пов'язаних зі станом, лікування або профілактика якого ефективна шляхом інгібування шляху JNK.

«Профілактика», як використовується у даному описі, означає спосіб затримки і/або запобігання настанню, повторенню або поширенню, повністю або частково, розладу, захворювання або стану; виключення у індивіда можливості набуття розладу, захворювання або стану; або зниження у індивіда ризику набуття розладу, захворювання або стану. В одному з варіантів здійснення даного винаходу захворюванням є фіброз печінки або діабет, або

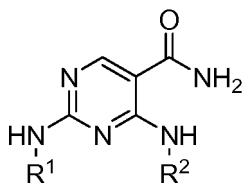
метаболічний синдром, які приводять до фіброзних захворювань печінки, як описано у даному описі, або їх симптомів. В іншому варіанті захворюванням є стан, лікування або профілактика якого ефективна шляхом інгібування шляху JNK.

Термін «ефективна кількість», у контексті діамінопіримідинової сполуки, означає кількість, здатну для здійснення лікування або профілактики розладу, захворювання або стану, або його симптомів, описаного у даному описі.

Термін «індивід» включає тварину, включаючи, але не обмежуючись ними, тварину, таку як корова, мавпа, кінь, вівця, свиня, курка, індичка, перепел, кішка, собака, миша, пацюк, кролик або морська свинка, в одному з варіантів здійснення - ссавця, у ще одному варіанті здійснення - людину. В одному з варіантів здійснення індивід є людиною з ризиком або такою, яка піддається ризику розвитку фіброзних захворювань печінки або діабету, або метаболічного синдрому, які приводять до розвитку фіброзних захворювань печінки, або стану, лікування або профілактика яких ефективна шляхом інгібування шляху JNK, або їх симптомів.

Діамінопіримідинові сполуки

У даному описі розкриті сполуки наведеної нижче формули (I):



(I)

і їх фармацевтично прийнятні солі, таутомери, стереоізомери, енантіомери, ізотопологи і проліки,

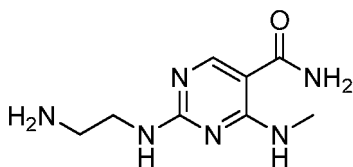
де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкілгетероцикліл, за умови, що R^1 не є 1-аміноциклогексиліом; і

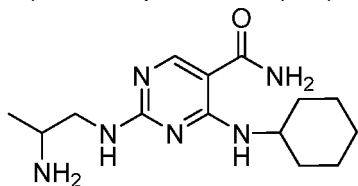
R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений насичений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука формули (I) не є:

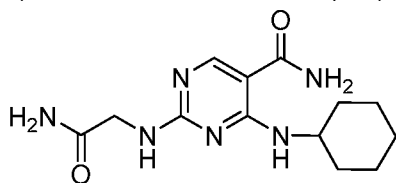
2-(2-аміноетиламіно)-4-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом



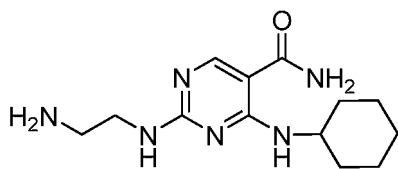
2-(2-амінопропіламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом



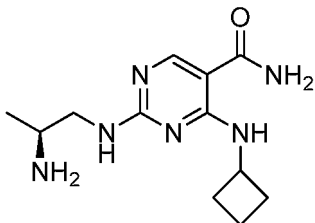
2-(2-аміно-2-оксоетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом



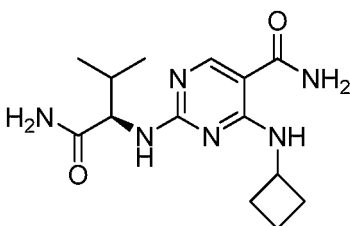
2-(2-аміноетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом



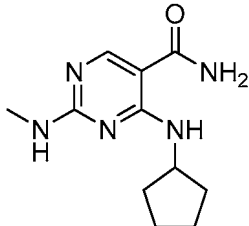
(S)-2-(2-амінопропіламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамідом



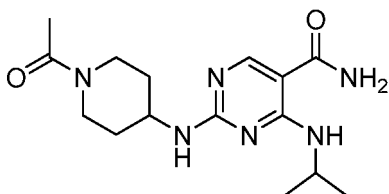
5 (R)-2-(1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іламіно)-4-(циклобутил-аміно)піримідин-5-карбоксамідом



4-(циклопентиламіно)-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом

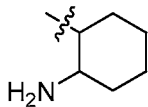


або 2-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-4-(циклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамідом

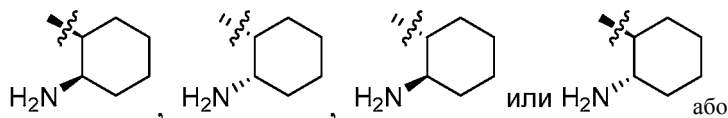


10

В одному з варіантів здійснення даного винаходу, R¹ не є



наприклад,



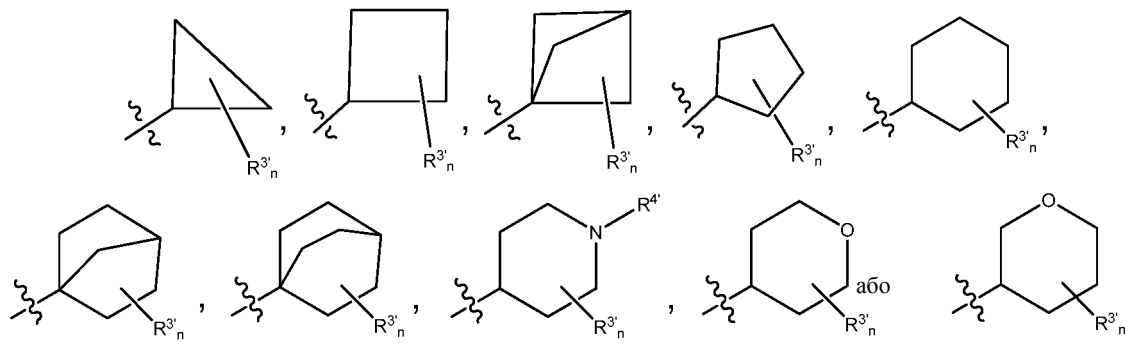
15

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R¹ являє собою розгалужений C₁₋₈ алкіл, наприклад, R¹ являє собою ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, ізопентил, 2-метилпентил або трет-пентил. В інших, R¹ являє собою ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, 2,3-диметилбутил, ізопентил, 2-метилпентил, неопентил, трет-пентил або 3-метилпентил. В інших, R¹ являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил або біцикло[2.2.2]октил. В інших, циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил,

20

біцiclo[2.2.1]гептил або біцiclo[2.2.2]октил. У деяких таких варіантах здійснення циклоалкіл заміщений одним або декількома галогеном, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-NR_2$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований. Наприклад, циклоалкіл заміщений одним або декількома метилом, етилом, трет-бутилом, $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-NHSO_2CH_3$. В інших варіантах здійснення циклоалкіл заміщений одним або декількома галогеном, $-CF_3$, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{1-6} \text{ циклоалкіл})$, $-NR_2$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR''$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R'' незалежно являє собою C_{1-6} циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково фторований. Наприклад, циклоалкіл заміщений одним або декількома метилом, етилом, трет-бутилом, циклопропілом, $-CF_3$, $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-O(\text{циклопропіл})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-NHSO_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^1 є заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклілом, наприклад, піролідинілом, тетрагідропіранілом, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканілом або піперидилом. В інших - неароматичний гетероцикліл являє собою оксетаніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл або піперидил. У деяких таких варіантах здійснення піперидил заміщений $-C(O)R'$ або $-C(O)OR'$, де R' являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований. Ще в одному варіанті здійснення R^1 являє собою заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, наприклад, $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{циклопропіл}$, $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{циклобутил}$, $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{циклопентил}$ або $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{циклогексил}$. У деяких таких варіантах здійснення, R^1 являє собою $-(CH_2)\text{циклопропіл}$, $-(CH_2)\text{циклобутил}$, $-(CH_2)\text{циклопентил}$, $-(CH_2)\text{циклогексил}$, $-CH(CH_3)\text{циклопропіл}$, $-CH(CH_3)\text{циклобутил}$, $-CH(CH_3)\text{циклопентил}$ або $-CH(CH_3)\text{циклогексил}$. В інших - R^1 являє собою $-(CH_2)\text{циклопропіл}$, $-CH(CH_3)\text{циклопропіл}$, $-CH(CH_3)\text{циклобутил}$, $-CH(CH_3)\text{циклогексил}$ або $-C(CH_3)_2\text{циклопропіл}$. В інших варіантах здійснення R^1 являє собою заміщений або незаміщений алкілгетероцикліл, наприклад, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})\text{тетрагідрофураніл}$, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})\text{діоксоланіл}$, $(C_{1-4} \text{ алкіл})\text{фураніл}$, $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{тіофеніл}$ або $-(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{піридил}$.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I) R^1 вибраний з розгалуженого C_{1-8} алкілу,



де $R^{3'}$ являє собою галоген, $-CF_3$, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{1-6} \text{ циклоалкіл})$, $-NR_2$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR''$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$;

$R^{4'}$ являє собою $-C(O)R'$ або $-C(O)OR'$;

кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований;

кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований;

кожний R'' незалежно являє собою C_{1-6} циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково фторований; і

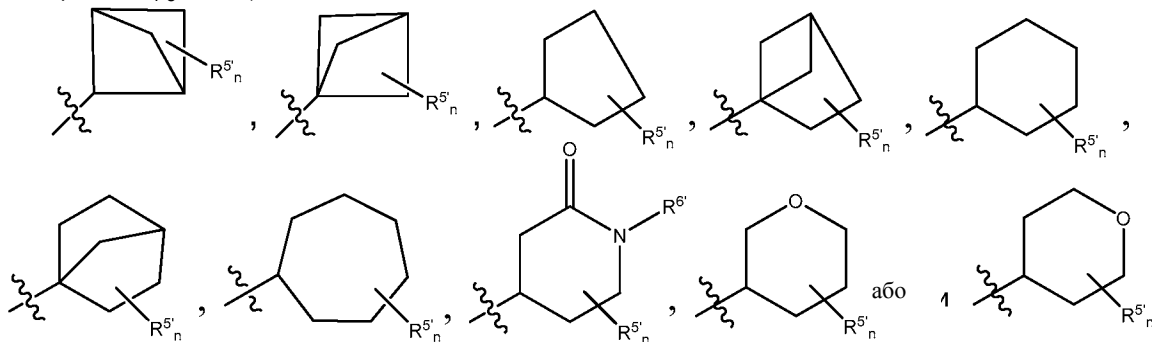
n дорівнює 0-2.

У деяких таких варіантах здійснення $R^{3'}$ являє собою метил, етил, трет-бутил, циклопропіл, $-CF_3$, $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-O(\text{циклопропіл})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-NHSO_2CH_3$.

У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, трет-пентил, ізопентил або 2-метилпентил. В інших варіантах здійснення R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, 3-метилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3,3-триметилбутил, трет-пентил, ізопентил, 3-пентил, 3-

метилпентил, 2-метилпентил або 2,4-диметилпентил. У деяких таких варіантах здійснення R^2 заміщений одним або декількома $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-C(O)NR_2$ або $-NRCOR'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований. Наприклад, R^2 заміщений одним або декількома $-OH$ або $-CH_3$. В інших варіантах здійснення R^2 заміщений одним або декількома $-OH$, $-OCH_3$ або $-CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^2 заміщений або незаміщений циклоалкілом, наприклад, R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил. У деяких таких варіантах здійснення R^2 заміщений одним або декількома $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})C(O)NR_2$, $-NR_2$ або $-NRCOR'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований. В інших варіантах здійснення R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.1.1]гексил або біцикло[2.2.1]гептил. У деяких таких варіантах здійснення R^2 заміщений одним або декількома $-CF_3$, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{1-6} \text{ циклоалкіл})$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})C(O)NR_2$, $-NR_2$ або $-NRCOR'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і де циклоалкіл необов'язково фторований. У деяких таких варіантах здійснення R^2 заміщений одним або декількома метилом, етилом, ізопропілом, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ або $-NHC(O)CH_2CH_3$. В інших - R^2 заміщений одним або декількома метилом, етилом, ізопропілом, -циклопропілом, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ або $-NHC(O)CH_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, наприклад, заміщений або незаміщений $(C_{1-3} \text{ алкіл})$ циклопропіл, $(C_{1-3} \text{ алкіл})$ циклобутил, $(C_{1-3} \text{ алкіл})$ циклопентил або $(C_{1-3} \text{ алкіл})$ циклогексил. Наприклад, R^2 являє собою $-(CH_2)$ циклопропіл, $-(CH_2)$ циклобутил, $-CH(CH_3)$ циклопропіл, $-CH(CH_3)$ циклобутил, $-CH(CH_2CH_3)$ циклопропіл, $-C(CH_3)_2$ циклопропіл або CH_2CH_2 циклобутил. У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, наприклад, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидил, піперидиноніл або 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл. В інших - R^2 являє собою оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидил, піперидиноніл або 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл. У деяких таких варіантах здійснення R^2 заміщений одним або декількома $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$ або $-C(O)R'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (I), R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл,



де $R^{5'}$ являє собою $-CF_3$, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{1-6} \text{ циклоалкіл})$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})C(O)NR_2$, $-NR_2$ або $-NRCOR'$, де циклоалкіл необов'язково фторований;
 $R^{6'}$ являє собою H або $-C(O)R'$;
 кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований;
 кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований; і
 n дорівнює 0-2.

У деяких таких варіантах здійснення $R^{5'}$ являє собою метил, етил, ізопропіл, -циклопропіл, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ або $-NHC(O)CH_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення $R^{6'}$ являє собою H або $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$ або $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$.

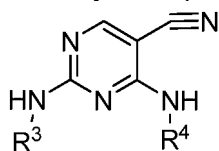
У деяких таких варіантах здійснення R^2 , R^1 являє собою циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, $-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкіл), $-(\text{C}_{1-6}$ циклоалкіл), $-\text{NR}_2$, $-(\text{C}_{0-3}$ алкіл)OR, $-(\text{C}_{0-3}$ алкіл)OR", $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ або $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R'' незалежно являє собою C_{1-6} циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково фторований.

Інші варіанти здійснення, наведені у даному описі, включають комбінації одного або декількох конкретних варіантів здійснення, вказаних вище.

Характерні сполуки формули (I) наведені у таблиці 1.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з таблиці 2.

У даному описі розкриті сполуки наведеної нижче формули (IB):



(IB)

і їх фармацевтично прийнятні солі, таутомери, стереоізомери, енантіомери, ізотопологи і проліки,

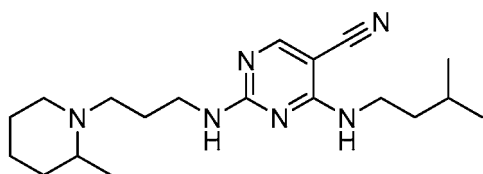
де:

R^3 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкіл-(неароматичний гетероцикліл); і

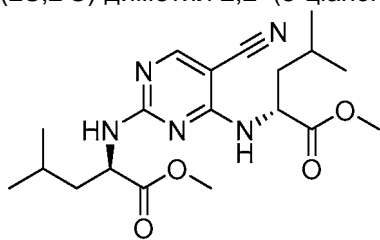
R^4 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл.

В одному з варіантів здійснення сполука не є

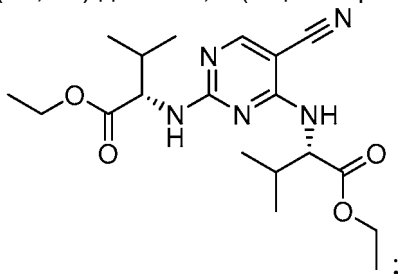
4-(ізопентиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрилом



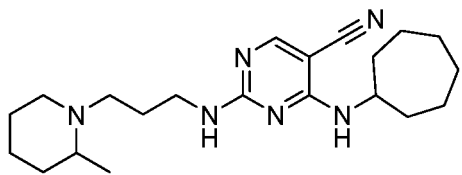
(2S,2'S)-диметил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-діїл)біс(азанедіїл)-біс(4-метилпентаноат)



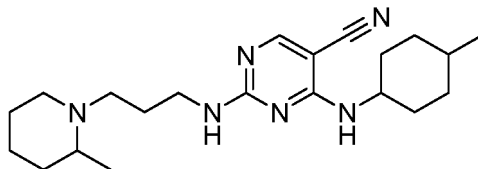
(2S,2'S)-діетил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-діїл)біс(азанедіїл)-біс(3-метилбутаноат)



4-(циклогептиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрилом

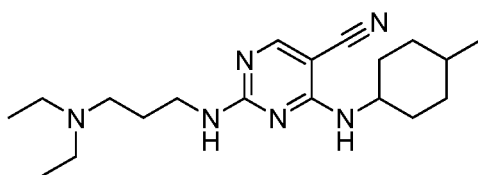


4-(4-метилциклогексиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрилом



; або

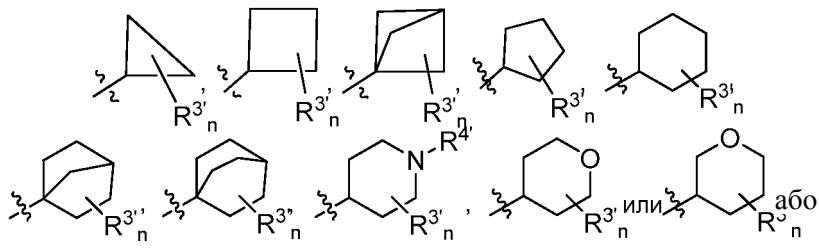
5 2-(3-(діетиламіно)пропіламіно)-4-(4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилом



В одному з варіантів здійснення сполук формули (IB) R^3 являє собою розгалужений C_{1-8} алкіл, наприклад, R^3 являє собою ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, ізопентил, 2-метилпентил або трет-пентил. В інших варіантах здійснення R^3 являє собою ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, 2,3-диметилбутил, ізопентил, 2-метилпентил, неопентил, трет-пентил або 3-метилпентил. У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою трет-бутил. В інших варіантах здійснення R^3 являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил або біцикло[2.2.2]октил. У деяких таких варіантах здійснення R^3 являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.2.1]гептил або біцикло[2.2.2]октил. У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою циклобутил або циклогексил. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл заміщений одним або декількома галогеном, $-CF_3$, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-(C_{1-6} \text{ циклоалкіл})$, $-NR_2$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR''$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R'' незалежно являє собою C_{1-6} циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково фторований. Наприклад, циклоалкіл заміщений одним або декількома метилом, етилом, трет-бутилом, циклопропілом, $-CF_3$, $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-O(\text{циклопропіл})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-NHSO_2CH_3$. В інших варіантах здійснення циклоалкіл заміщений одним або декількома галогеном, $-(C_{1-4} \text{ алкіл})$, $-NR_2$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})OR$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-(C_{0-3} \text{ алкіл})C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$, де кожний R незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований. Наприклад, циклоалкіл заміщений одним або декількома метилом, етилом, трет-бутилом, $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-O(\text{циклопропіл})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-NHSO_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл заміщений одним або декількома метилом, $-F$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ або $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$. В інших варіантах здійснення R^3 являє собою заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, наприклад, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл або піперидил. У деяких варіантах здійснення неароматичний гетероцикліл являє собою оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидил, піперидиноніл або 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл. У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою тетрагідропіраніл. У деяких варіантах здійснення піперидил заміщений $-C(O)R'$ або $-C(O)OR'$, де R' являє собою C_{1-4} алкіл, де алкіл необов'язково фторований. У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, наприклад, $(C_{1-3}$

алкіл)циклопропіл, (C₁₋₃ алкіл)циклобутил, (C₁₋₃ алкіл)циклопентил або (C₁₋₃ алкіл)циклогексил. У деяких варіантах здійснення R³ являє собою -(CH₂)циклопропіл, -(CH₂)циклобутил, -(CH₂)циклопентил, -(CH₂)циклогексил, -CH(CH₃)циклопропіл, -CH(CH₃)циклобутил, -CH(CH₃)циклопентил або -CH(CH₃)циклогексил. В інших R³ являє собою -(CH₂)циклопропіл, -CH(CH₃)циклопропіл, -CH(CH₃)циклобутил, -CH(CH₃)циклогексил або -C(CH₃)₂циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R³ являє собою заміщений або незаміщений алкіл-(неароматичний гетероциклі), наприклад, -(C₁₋₄ алкіл)тетрагідрофураніл або -(C₁₋₄ алкіл)діоксоланіл.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB) R³ вибраний з розгалуженого C₁₋₈ алкілу,



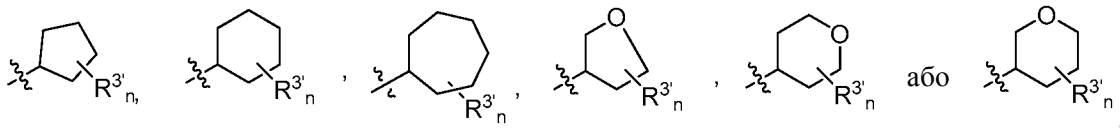
де R³ являє собою галоген, -CF₃, -(C₁₋₄ алкіл), -(C₁₋₆ циклоалкіл), -NR₂, -(C₀₋₃ алкіл)OR, -(C₀₋₃ алкіл)OR', -NRC(O)R', -C(O)R', -C(O)NR₂, -C(O)OR' або -NRS(O)₂R'; R⁴ являє собою -C(O)R' або -C(O)OR';

кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований; кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований; кожний R'' незалежно являє собою C₁₋₆ циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково фторований; i

n дорівнює 0-2.

У деяких варіантах здійснення R³ являє собою метил, етил, трет-бутил, циклопропіл -CF₃, -F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CF₃, -O(циклопропіл), -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -NH₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ або -NHSO₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB) R³ вибраний з розгалуженого C₁₋₈ алкілу,



де R³ являє собою галоген, -(C₁₋₄ алкіл), -NR₂, -(C₀₋₃ алкіл)OR, -NRC(O)R', -C(O)R', -(C₀₋₃ алкіл)C(O)NR₂, -C(O)OR' або -NRS(O)₂R';

кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований; i

n дорівнює 0-2.

У деяких таких варіантах здійснення R³ являє собою метил, етил, трет-бутил, -F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -NH₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ або -NHSO₂CH₃.

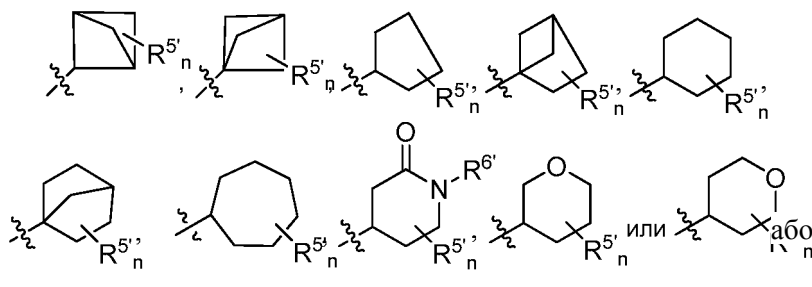
У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB) R⁴ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈ алкіл, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, ізопентил, 2-метилпентил або трет-пентил. У деяких варіантах здійснення R⁴ являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, 3-метилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3,3-триметилбутил, трет-пентил, ізопентил, 3-пентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил або 2,4-диметилпентил. У деяких варіантах здійснення R⁴ являє собою ізопропіл, ізобутил, ізопентил, трет-бутил або трет-пентил. У деяких таких

варіантах здійснення R⁴ заміщений одним або декількома -(C₁₋₄ алкіл), -(C₀₋₃ алкіл)OR, -C(O)NR₂ або -NRCOR', де кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, i кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований. Наприклад, R⁴ заміщений одним або декількома -OH або -CH₃. У деяких інших варіантах здійснення R⁴ являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, наприклад,

циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.1.1]гексил або біцикло[2.2.1]гептил. У деяких варіантах здійснення R⁴ являє собою циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або біцикло[1.1.1]пентил. У деяких варіантах здійснення R⁴ заміщений одним або декількома галогеном, -CF₃, -(C₁₋₄ алкіл), -(C₁₋₆ циклоалкіл), -(C₀₋₃ алкіл)OR, -(C₀₋₃ алкіл)C(O)NR₂, -NR₂ або -

NRCOR', де кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і де циклоалкіл необов'язково фторований. Наприклад, R⁴ заміщений одним або декількома метилом, етилом, ізопропілом, -циклопропілом, -CF₃, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)NH₂,
 5 -NHC(O)CH₃ або -NHC(O)CH₂CH₃. У деяких варіантах здійснення R⁴ заміщений одним або декількома галогеном, -(C₁₋₄ алкіл), -(C₀₋₃ алкіл)OR, -(C₀₋₃ алкіл)C(O)NR₂, -NR₂ або -NRCOR', де кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований. У деяких
 10 таких варіантах здійснення R⁴ заміщений одним або декількома F, метилом, етилом, ізопропілом, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH(CH₃)C(O)NH₂, -CH(CH₃)C(O)NHCH₃, -CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)NH₂, -C(CH₃)₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃ або -NHC(O)CH₂CH₃. У деяких варіантах здійснення R⁴ заміщений одним або декількома метилом, етилом, -F, -CH₂OH або -OH. У деяких варіантах
 15 здійснення R⁴ являє собою заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклі, наприклад, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидил, піперидионіл або 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл. У деяких варіантах здійснення R⁴ являє собою тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл. У деяких таких варіантах здійснення R⁴ заміщений одним або декількома -
 20 (C₁₋₄ алкіл), -(C₀₋₃ алкіл)OR або -C(O)R', де кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, і кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB) R⁴ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈ алкіл,

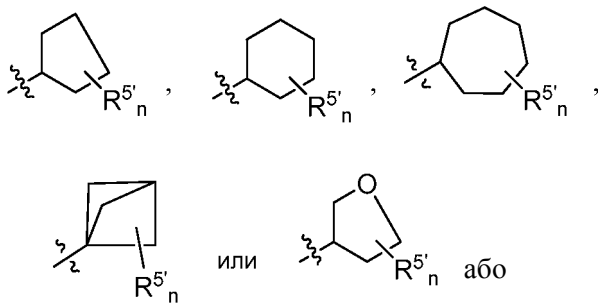


де
 25 R^{5'} являє собою -CF₃, -(C₁₋₄ алкіл), -(C₁₋₆ циклоалкіл), -(C₀₋₃ алкіл)OR, -(C₀₋₃ алкіл)C(O)NR₂, -NR₂ або -NRCOR', де циклоалкіл необов'язково фторований;
 R^{6'} являє собою H або -C(O)R';

кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований;
 30 кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований; і
 n дорівнює 0-2.

У деяких таких варіантах здійснення R^{5'} являє собою метил, етил, ізопропіл, -циклопропіл, -CF₃, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃ або -NHC(O)CH₂CH₃. У деяких
 35 варіантах здійснення R^{6'} являє собою H або -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂ або -C(O)CH₂CH(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення сполук формули (IB) R⁴ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈ алкіл,



де
 40 R^{5'} являє собою галоген, -(C₁₋₄ алкіл), -(C₀₋₃ алкіл)OR, -(C₀₋₃ алкіл)C(O)NR₂, -NR₂ або -NRCOR';

кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований;

кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований;

i

n дорівнює 0-2.

У деяких таких варіантах здійснення R^{5'} являє собою F, метил, етил, ізопропіл, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH(CH₃)C(O)NH₂, -CH(CH₃)C(O)NHCH₃, -CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)NH₂, -C(CH₃)₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃ або -NHC(O)CH₂CH₃. У деяких варіантах здійснення R^{5'} являє собою F, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂.

У деяких варіантах здійснення, де R⁴ являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, R³ являє собою циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогеном, -CF₃, -(C₁₋₄ алкіл), -(C₁₋₆ циклоалкіл), -NR₂, -(C₀₋₃ алкіл)OR, -(C₀₋₃ алкіл)OR", -NRC(O)R', -C(O)R', -C(O)NR₂, -C(O)OR' або -NRS(O)₂R', де кожний R незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований, кожний R' незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл, де алкіл необов'язково фторований і кожний R" незалежно являє собою C₁₋₆ циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково фторований.

Інші варіанти здійснення включають комбінації одного або декількох конкретних варіантів здійснення, вказаних вище.

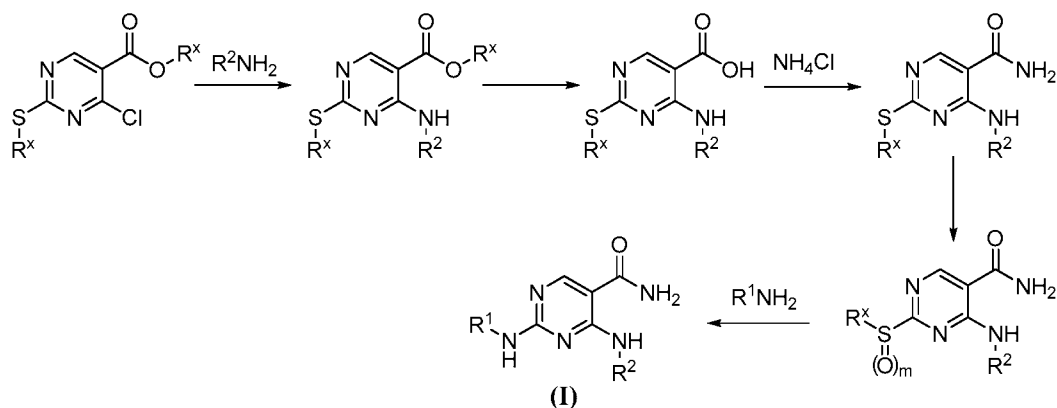
Характерні сполуки формули (IB) наведені у таблиці 3.

Діамінопіримідинові сполуки, наведені у таблиці 1, таблиці 2 і таблиці 3, аналізували в аналізах інгібування JNK, описаних у даному описі, і було показано, що вони володіють активністю інгібіторів JNK. В одному з варіантів здійснення сполука діамінопіримідину є сполукою, описаною у даному описі, де сполука з концентрацією 10 мкМ інгібує JNK1 щонайменше на близько 50% або більше.

Способи одержання діамінопіримідинових сполук

Діамінопіримідинові сполуки можуть бути одержані, використовуючи звичайні способи органічного синтезу і комерційно доступні початкові речовини. Як приклад, але не для обмеження, діамінопіримідинові сполуки формули (I) можуть бути одержані як показано на схемах 1-9 нижче, а також у прикладах, наведених у даному описі. Потрібно зазначити, що фахівцеві у даній галузі буде зрозуміло, як модифікувати методики, наведені на ілюстративних схемах, і приклади для одержання цільових продуктів.

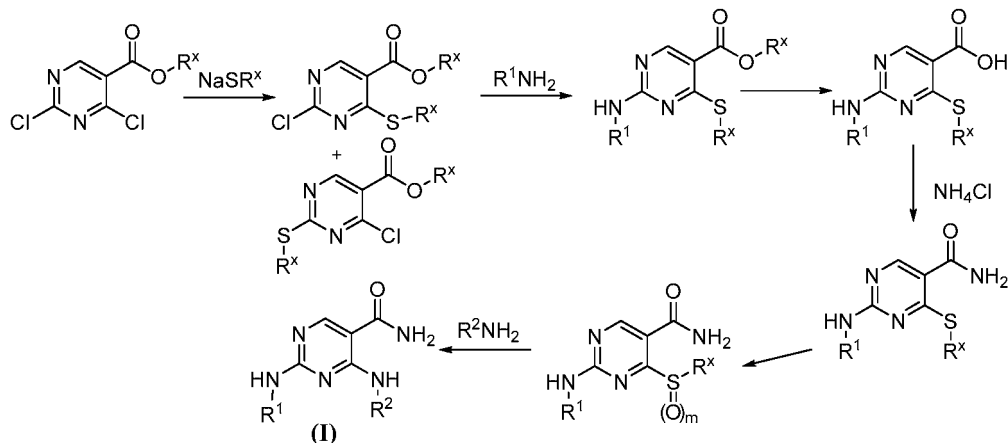
Схема 1



Як показано на схемі 1, сполуки формули (I), де R¹ і R² визначені у даному описі, можуть бути одержані, починаючи з відповідним чином модифікованого 4-хлор-2-алкілтіопіримідинкарбоксилату (де кожний R^x незалежно являє собою C₁₋₂ алкіл), шляхом обробки R²NH₂ при підвищеній температурі (наприклад, при 60-80°C) в органічному розчиннику (наприклад, етанол, метанол, ізопропанол, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО або діоксан), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, ТЕА, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат цезію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або фосфат калію). Гідроліз складного ефіру досягався шляхом обробки водним розчином основи, таким як, наприклад, водний розчин гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію, у співрозчиннику, такому як етанол, метанол, ізопропанол, ТГФ або діоксан. Утворення аміну супроводжувалося реакцією з NH₄Cl у присутності зв'язуючого агента (такого як, наприклад, NATU, CDI, HBTU, EDC, необов'язково у поєднанні з HOBT або етилхлорформіатом), в органічному розчиннику, такому як NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, ТГФ, ДХМ або хлороформ, у присутності основи (такої як ДІЕА, ТЕА або карбонат калію). Окиснення алкілтіольної групи досягалося шляхом обробки в органічному розчиннику (такому як, наприклад, ацетон, ДХМ, NMP, ДМФ або хлороформ)

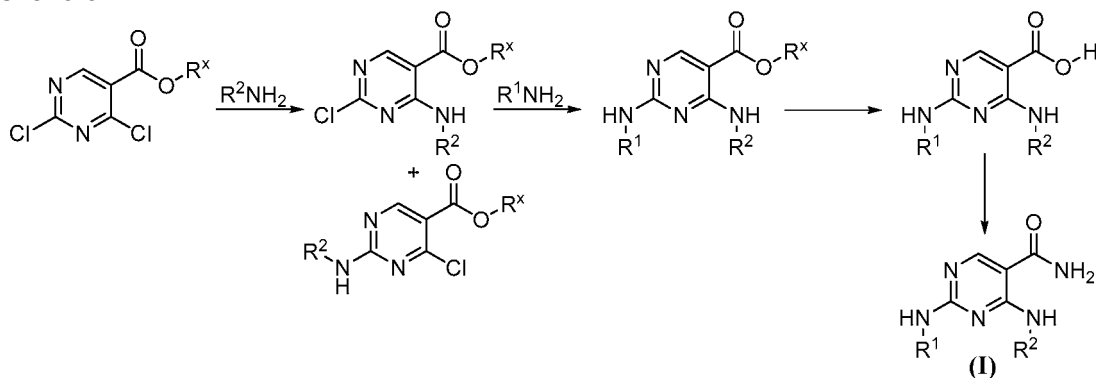
оксидантом, таким як mCPBA, оксон, перекис водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазирин. Одержану суміш сульфону ($m=1$) і сульфоксиду ($m=2$) обробляли при підвищеній температурі (наприклад, 80-100°C) R^1NH_2 у розчиннику (такому як, наприклад, діоксан, ДМСО, NMP, ДМФ, ТГФ або вода) у присутності органічної основи, такої як ДІЕА, TEA, N-метилморфолін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, з одержанням сполук формули (I).

Схема 2



Альтернативно, сполуки формули (I) можуть бути одержані, як показано на схемі 2 (де R^1 , R^2 і R^x визначені вище). Обробка алкіл 2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату за допомогою $NaSR^x$ в органічному розчиннику (наприклад, ТГФ, ДХМ або діоксан) у присутності каталізатора (наприклад, триетилбензилхлориду амонію, тетрабутилхлориду амонію або тетрабутиламонію бромід), при охолодженні (наприклад, при -10°C) давала суміш тіоалкілових похідних. Подальша обробка R^1NH_2 при підвищеній температурі (наприклад, 80°C) в органічному розчиннику (наприклад, діоксан, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, етанол, метанол або ізопропанол), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, TEA, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат цезію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або фосфат калію) вводила бічний ланцюг R^1 . Гідроліз алкілового ефіру, зв'язування з NH_4Cl і окиснення, як описано вище, давали суміш сульфонових ($m=1$) і сульфоксидних ($m=2$) похідних, які при обробці R^2NH_2 у розчиннику (такому як діоксан, NMP, ДМФ, ДМСО, ТГФ або вода), у присутності органічної основи (такої як ДІЕА, TEA, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або N-метилморфолін), при підвищеній температурі (наприклад, 80-110°C), давали сполуки формули (I).

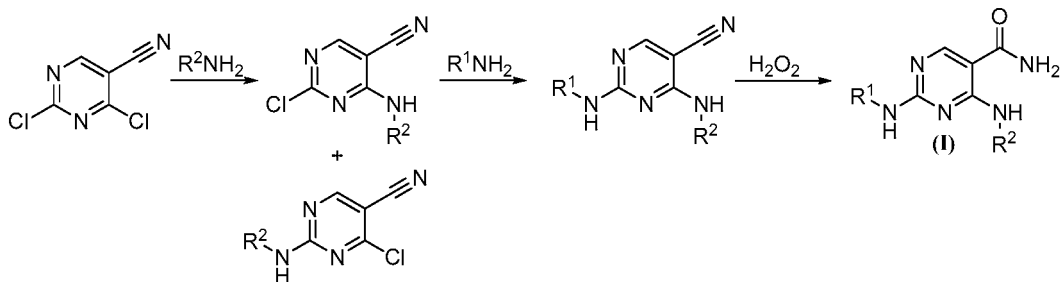
Схема 3



Сполуки формули (I) також можуть бути одержані як показано на схемі 3. Обробка алкіл 2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату за допомогою R^2NH_2 у розчиннику (наприклад, етиловий ефір, ТГФ, ДХМ, толуол або метил трет-бутиловий ефір), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, TEA, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію), при низькій температурі (наприклад, -70°C) забезпечувала введення бічного ланцюга R^2 . Розділення суміші регіоізомерів і гідрування хлору, що залишився, у зразку забезпечує регіомерне введення бічного ланцюга R^2 . Цільову регіоізомерну сполуку потім додатково модифікують. Подальша обробка R^1NH_2 в органічному розчиннику (наприклад, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, етанол, метанол або ізопропанол), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, TEA, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію), при підвищеній температурі (наприклад,

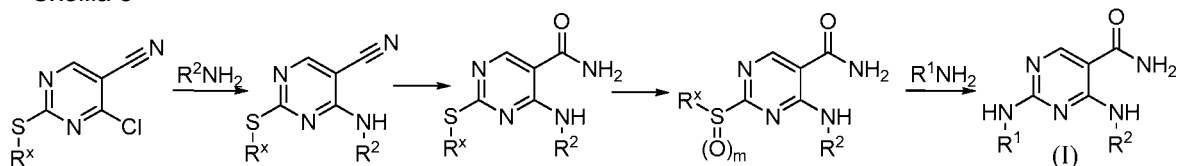
70°C) забезпечує введення бічного ланцюга R¹. Гідроліз алкілового ефіру і зв'язування з NH₄Cl, як вказано вище, дає сполуки формули (I).

Схема 4



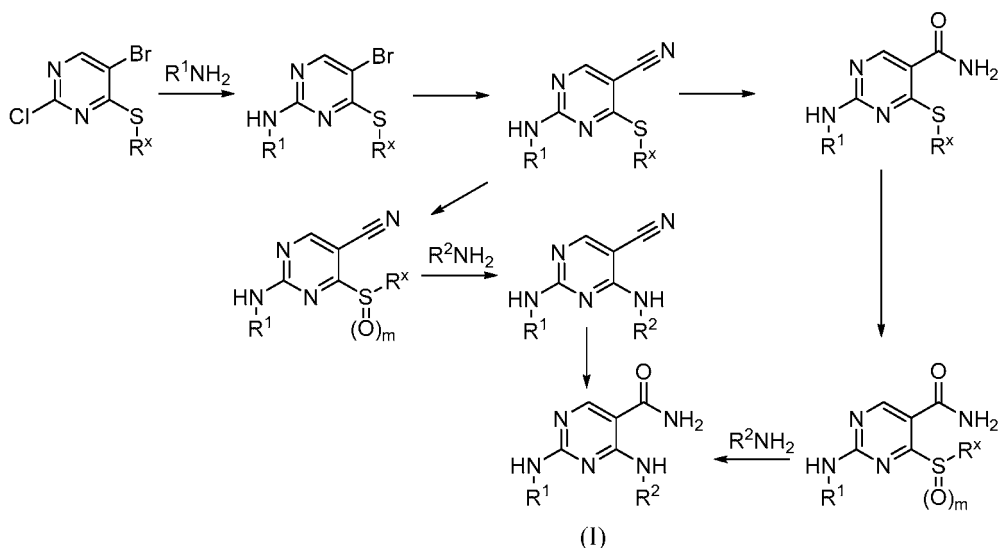
На схемі 4 показаний альтернативний спосіб синтезу сполук формули (I). Обробка 2,4-дихлорпіримідин-5-карбонітрилу за допомогою R²NH₂ в органічному розчиннику (наприклад, етанол, метанол, ізопропанол або ТГФ), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію), при низькій температурі (наприклад, -60°C) забезпечувала введення бічного ланцюга R². Як вказано вище, гідрування хлору, що залишився, забезпечувало регіоізомерне введення R². Подальша обробка R¹NH₂ в органічному розчиннику (наприклад, 1-бутанол, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, етанол, метанол або ізопропанол), у присутності основи (наприклад, карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, фосфат калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, ДІЕА або ТЕА), при підвищеній температурі (наприклад, 120°C) забезпечувала введення бічного ланцюга R¹ (одержуючи, у деяких випадках, якщо R¹ = R³ і R² = R⁴, сполуки формули (ІВ)). Перетворення нітрильної групи за допомогою, наприклад, каталітичного пероксиду, у присутності водного розчину сильної основи, такої як гідроксид натрію або гідроксид калію, у розчиннику, такому як, наприклад, ДМСО, NMP, ДМФ, етанол або метанол, давало сполуки формули (I).

Схема 5



На схемі 5 показаний ще один спосіб синтезу сполук формули (I). Обробка 4-хлор-2-(алкілтію)піримідин-5-карбонітрилу за допомогою R¹NH₂ в органічному розчиннику (наприклад, н-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан або етанол), у присутності основи (такої як, наприклад, ДІЕА, ТЕА, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію), при температурі між 50°C і 90°C забезпечувала введення бічного ланцюга R¹. Перетворення карбонітрилу до аміду, наприклад, шляхом обробки пероксидом (H₂O₂), у розчиннику (такому як, наприклад, ДМСО, NMP, ДМФ, етанол або метанол), у присутності основи (такої як гідроксид натрію або гідроксид калію), і окиснення (наприклад, використовуючи mCPBA, оксон, перекис водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридин, у розчиннику, такому як ДХМ, NMP, ДМФ або ДМА), давали суміш сульфону (m=1) і сульфоксиду (m=2), як вказано вище, яка може бути оброблена R²NH₂ у розчиннику (такому як діоксан, ДМСО, NMP, ДМФ, ТГФ або н-бутанол) у присутності основи (такої як ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або N-метилморфолін), необов'язково, при підвищеній температурі (наприклад, у межах кімнатної температури до 130°C) з одержанням сполук формули (I).

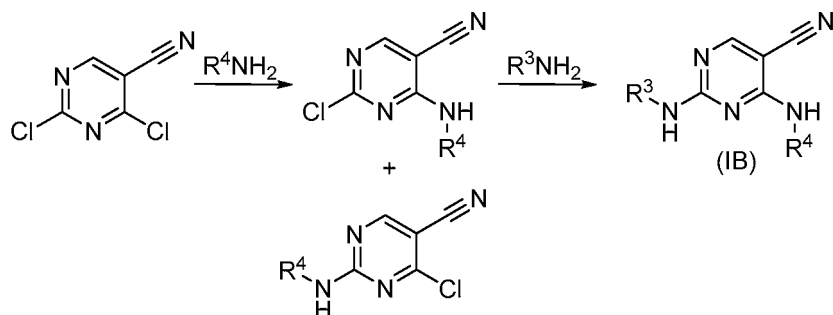
Схема 6



Сполуки формули (I) можуть бути одержані, як показано на схемі 6. Обробка 5-бром-2-хлор-4-(алкілтіо)піримідину за допомогою R^1NH_2 в органічному розчиннику (наприклад, н-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан або етанол), у присутності основи (такої як, наприклад, ДІЕА, ТЕА, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло-[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію), при температурі між 80°C і 100°C , забезпечувала введення бічного ланцюга R^1 . Введення карбонітрильної групи досягалося шляхом обробки цинком і диціаноцинком у розчиннику (такому як ДМФ, ДМСО, NMP або ДМА) у присутності каталізатора, такого як $Pd(O)$, при підвищеній температурі (наприклад, між 80°C - 100°C). Як вказано вище, перетворення амідної групи шляхом обробки пероксидом, а потім окиснення до сульфону/сульфоксиду, і обробка R^2NH_2 давали сполуки формули (I). Альтернативно, алкілтіогрупу спочатку окиснювали, а потім вводили бічний ланцюг R^2 (одержуючи у деяких випадках, якщо $R^1=R^3$ і $R^2=R^4$ сполуки формули (IB)), і перетворення в амідну групу давало сполуки формули (I).

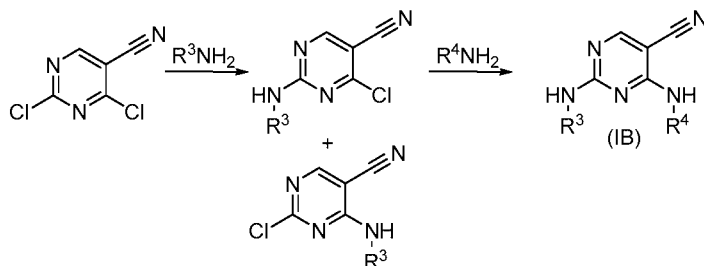
Альтернативно, діамінопіримідинові сполуки формули (IB), де R^3 і R^4 визначені у даному описі, можуть бути одержані, як показано на схемах 7, 8 і 9, як показано нижче, а також у прикладах, наведених у даному описі. Потрібно зазначити, що фахівцеві у даній галузі буде зрозуміло, як модифікувати методики, наведені на ілюстративних схемах, і приклади для одержання цільових продуктів.

Схема 7



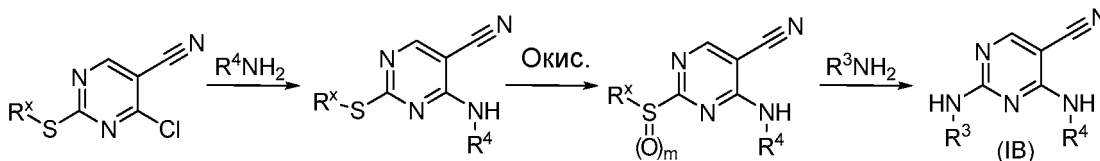
Як показано на схемі 7, обробка 2,4-дихлорпіримідин-5-карбонітрилу за допомогою R^4NH_2 в органічному розчиннику (наприклад, етанол, метанол, ізопропанол або ТГФ), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію), забезпечувала введення бічного ланцюга R^4 . Подальша обробка R^3NH_2 в органічному розчиннику (наприклад, 1-бутанол, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, етанол, метанол або ізопропанол), у присутності основи (наприклад, карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, фосфат калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, ДІЕА або ТЕА), при підвищеній температурі (наприклад, 50°C - 90°C) давала сполуки формули (IB).

Схема 8



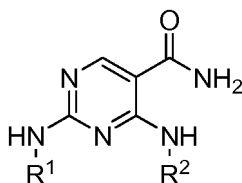
Альтернативно, замісник R^3 вводять першим, а потім вводять замісник R^4 по суті тими самими способами, як показано на схемі 8. У деяких варіантах здійснення зв'язування з R^4NH_2 проводили при температурі між кімнатною і 110°C .

5
Схема 9



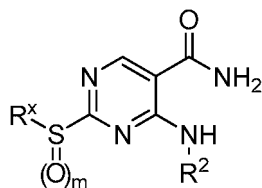
У третьому варіанті способу сполуки формули (IB) можуть бути одержані, починаючи з відповідним чином модифікованого 4-хлор-2-алкілтіопіримідин-карбонітрилу (де кожний R^x незалежно являє собою C_{1-2} алкіл), шляхом обробки R^4NH_2 при підвищеній температурі (наприклад, 50°C - 90°C) в органічному розчиннику (наприклад, н-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО або діоксан), у присутності основи (наприклад, ДІЕА, TEA, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію). Окиснення алкілтіольної групи проводили обробкою в органічному розчиннику (такому як, наприклад, ДХМ, NMP, ДМФ або ДМА) оксидантом, таким як mCPBA, оксон, перекис водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридин. Одержану суміш сульфону ($m=1$) і сульфоксиду ($m=2$) обробляли при кімнатній температурі або підвищеній температурі (наприклад, 25°C - 110°C) за допомогою R^3NH_2 у розчиннику (такому як, наприклад, діоксан, ДМСО, NMP, ДМФ, ТГФ або н-бутанол) у присутності органічної основи, такої як ДІЕА, TEA, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, з одержанням сполук формули (IB).

В одному з аспектів наведені способи одержання сполуки формули (I):



(I)

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Ia)



(Ia),

з R^1NH_2 у розчиннику, у присутності органічної основи,

де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкілгетероцикл, за умови, що R^1 не є 1-аміноциклогексилон;

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений насичений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл;

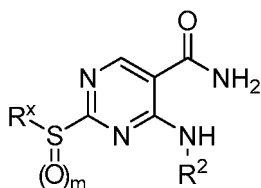
R^x являє собою C_{1-2} алкіл; і

т дорівнює 1 або 2.

В одному з варіантів здійснення сполукою формули (I) не є 2-(2-аміноетиламіно)-4-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 2-(2-амінопропіламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 2-(2-аміно-2-оксоетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 2-(2-аміноетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; (S)-2-(2-амінопропіламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамід; (R)-2-(1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 4-(циклопентиламіно)-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід; або 2-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-4-(циклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід.

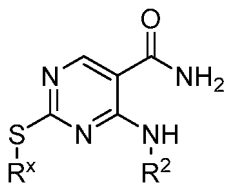
В одному з варіантів здійснення розчинник являє собою діоксан, ДМСО, NMP, ДМФ, ТГФ або воду. В іншому основою є ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або N-метилморфолін. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 80°C до близько 100°C.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (Ia):



(Ia),

способи включають окиснення сполуки формули (Ib)

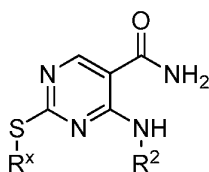


(Ib),

у розчиннику шляхом обробки окисником, вибраним з mCPBA, оксону, перекису водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридину.

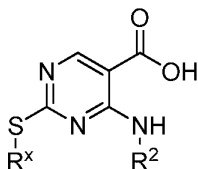
В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчинник являє собою ацетон, ДХМ, NMP, ДМФ або хлороформ. У деяких варіантах здійснення спосіб здійснюють при температурі між близько 0°C і близько 20°C.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (Ib):



(Ib),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Ic)

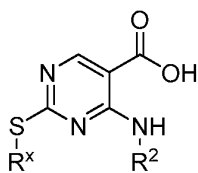


(Ic),

з NH₄Cl у присутності зв'язуючого агента і основи, у розчиннику.

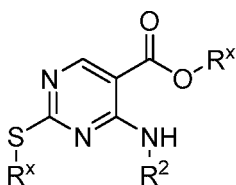
У деяких варіантах здійснення розчинником є NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, ТГФ, ДХМ або хлороформ. В інших - зв'язуючий агент являє собою HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt або етилхлорформіат, і основа являє собою ДІЕА, ТЕА або карбонат калію.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (Ic)



(Ic),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Id)



(Id),

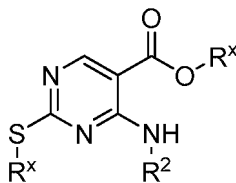
5

з водним розчином основи у співрозчиннику.

У деяких варіантах здійснення водний розчин основи являє собою водний розчин гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію. В інших варіантах здійснення співрозчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол, ТГФ або діоксан.

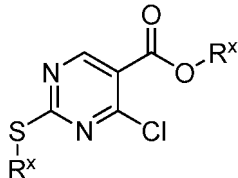
10

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (Id)



(Id),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Ie)



(Ie),

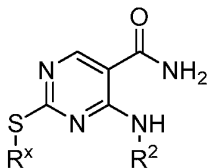
15

з R^2NH_2 в органічному розчиннику у присутності основи.

У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО або діоксан. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат цезію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 60°C до близько 80°C.

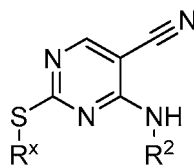
20

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (Ib)



(Ib),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (If)

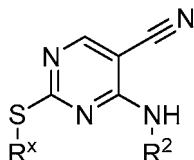


(If),

з пероксидом, у присутності основи, у розчиннику.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою ДМСО, NMP, ДМФ, етанол або метанол. В інших - основа являє собою гідроксид натрію або гідроксид калію.

- 5 У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (If)



(If),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Ig)

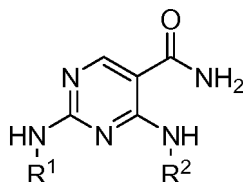


(Ig)

- 10 з R^2NH_2 в органічному розчиннику, у присутності основи.

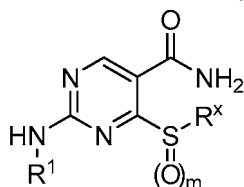
У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою н-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан або етанол. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 50°C до близько 90°C.

- 15 Крім того, наведені способи одержання сполуки формули (I):



(I)

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIa)



(IIa),

з R^2NH_2 у розчиннику, у присутності органічної основи,

де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкілгетероцикліл, за умови, що R^1 не є 1-аміноциклогексилон;

- 20

- 25

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений насичений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклі;

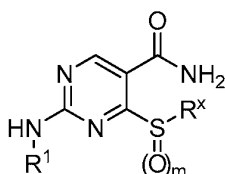
R^x являє собою C_{1-2} алкіл; і

5 m дорівнює 1 або 2.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука формули (I) не є 2-(2-аміноетиламіно)-4-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 2-(2-аміно-пропіламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 2-(2-аміно-2-оксоетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 2-(2-аміно-етиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; (S)-2-(2-аміно-пропіламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; (R)-2-(1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 4-(циклопентиламіно)-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; або 2-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-4-(циклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамідом.

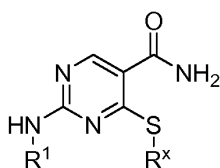
15 В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчинник являє собою діоксан, ДМСО, NMP, ДМФ, ТГФ або воду. В іншому - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або N-метилморфолін. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 80°C до близько 110°C.

20 У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIa):



(IIa),

способи включають окиснення сполуки формули (IIb)

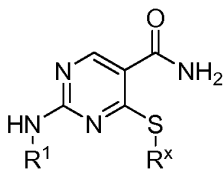


(IIb),

25 у розчиннику шляхом обробки окисником, вибраним з mCPBA, оксону, перекису водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридину.

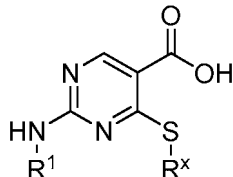
В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчинник являє собою ацетон, ДХМ, NMP, ДМФ або хлороформ. У деяких варіантах здійснення окиснення здійснюють при низькій температурі, наприклад, при близько 0°C.

30 У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIb):



(IIb),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIc)

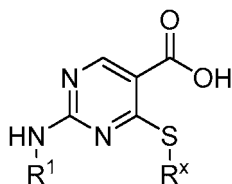


(IIc),

з NH_4Cl у присутності зв'язуючого агента і основи, у розчиннику.

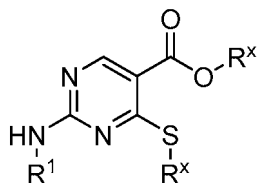
У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, ТГФ, ДХМ або хлороформ. В інших - зв'язуючий агент являє собою HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt або етилхлорформіат, і основа являє собою DIEA, TEA або карбонат калію.

5 У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIc)



(IIc),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIId)

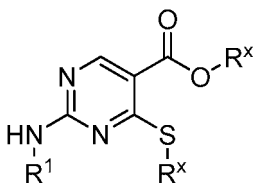


(IIId),

10 з водним розчином основи, у співрозчиннику.

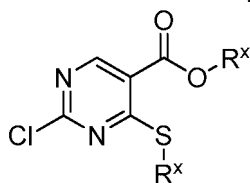
У деяких варіантах здійснення водний розчин основи являє собою водний розчин гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію. В інших варіантах здійснення співрозчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол, ТГФ або діоксан.

15 У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIId)



(IIId),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIe)

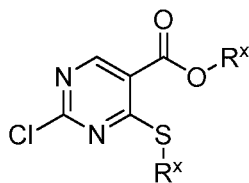


(IIe),

з R^1NH_2 в органічному розчиннику, у присутності органічної основи.

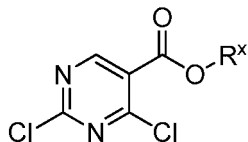
20 В одному з варіантів здійснення даного винаходу органічний розчинник являє собою діоксан, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, етанол, метанол або ізопропанол. В інших - основа являє собою DIEA, TEA, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат цезію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від

25 близько 80°C до близько 100°C .
У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIe)



(IIe),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIf)

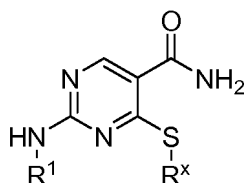


(IIf),

з NaSR^x в органічному розчиннику у присутності каталізатора.

5 В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчинник являє собою ТГФ, ДХМ або діоксан. В одному з варіантів здійснення даного винаходу каталізатором є триетилбензилхлорид амонію, тетрабутилхлорид амонію або тетрабутиламонію бромід. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при охолодженні, наприклад, при близько -10°C .

10 У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIb):



(IIb),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIg)



(IIg),

15 з пероксидом, у присутності основи, у розчиннику.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою ДМСО, NMP, ДМФ, етанол або метанол. В інших - основа являє собою гідроксид натрію або гідроксид калію.

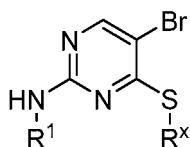
У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIg)



(IIg),

20

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIh)

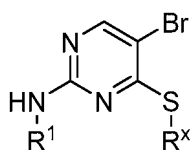


(IIh),

з цинком і диціаноцинком, у присутності каталізатора, у розчиннику.

- У деяких варіантах здійснення каталізатор являє собою Pd(0). У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою ДМФ, ДМСО, NMP або ДМА. В інших - приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, при температурі між близько 80°C і близько 100°C.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIh)



(IIh),

- 10 способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIi)

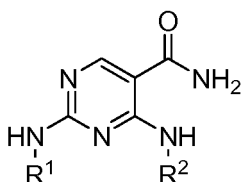


(IIi)

з R¹NH₂, у присутності основи, в органічному розчиннику.

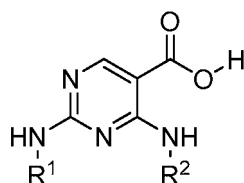
- У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою н-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан або етанол. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло-[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, при температурі між близько 80°C і близько 100°C.

Також представлені способи одержання сполуки формули (I):



(I)

- 20 способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIIa)



(IIIa),

з NH₄Cl, у присутності зв'язуючого агента і основи, у розчиннику, де:

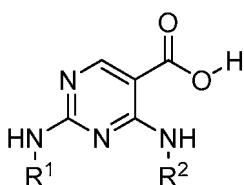
- R¹ являє собою заміщений або незаміщений C₁-₈ алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкілгетероцикл, за умови, що R¹ не є 1-аміноциклогексиллом; і

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений насичений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука формули (I) не є 2-(2-аміноетиламіно)-4-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 2-(2-аміно-пропіламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 2-(2-аміно-2-оксоетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 2-(2-аміно-етиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; (S)-2-(2-аміно-пропіламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; (R)-2-(1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; 4-(циклопентиламіно)-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом; або 2-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-4-(циклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамідом.

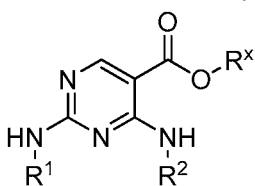
У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, ТГФ, ДХМ або хлороформ. В інших - зв'язуючий агент являє собою HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt або етилхлорформіат, і основа являє собою DIEA, TEA або карбонат калію.

У деяких таких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIIa):



(IIIa),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIIb)

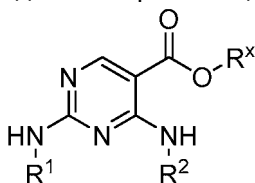


(IIIb),

з водним розчином основи, у співрозчиннику, де R^x являє собою C_{1-2} алкіл.

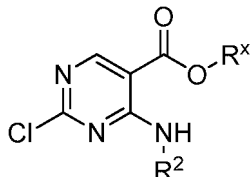
У деяких варіантах здійснення водний розчин основи являє собою водний розчин гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію. В інших варіантах здійснення співрозчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол, ТГФ або діоксан.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає одержання сполуки формули (IIIc):



(IIIb),

спосіб містить приведення у контакт сполуки формули (IIIc)



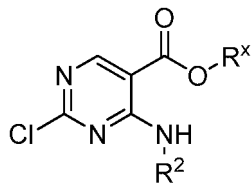
(IIIc),

з R^1NH_2 у присутності органічної основи, в органічному розчиннику.

У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, етанол, метанол або ізопропанол. В інших - органічна основа являє собою DIEA, TEA, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію,

карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, близько 70°C.

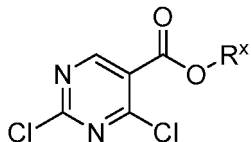
У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IIIc)



(IIIc),

5

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IIIId)

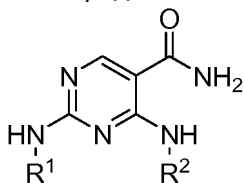


(IIIId)

з R²NH₂ у присутності органічної основи, у розчиннику.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою етиловий ефір, ТГФ, ДХМ, толуол або метил трет-бутиловий ефір. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при низькій температурі, наприклад, близько -70°C.

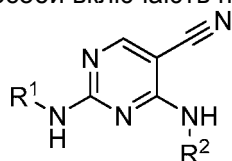
Також представлені способи одержання сполуки формули (I):



(I)

15

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IVa)



(IVa),

з каталітичним пероксидом, у присутності водного розчину сильної основи, у розчиннику, де:

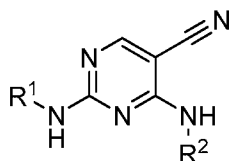
R¹ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈ алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкілгетероцикл, за умови, що R¹ не є 1-аміноциклогексолом; і

R² являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈ алкіл, заміщений або незаміщений насичений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука формули (I) не являє собою 2-(2-аміноетиламіно)-4-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 2-(2-амінопропіламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 2-(2-аміно-2-оксоетиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 2-(2-аміно-етиламіно)-4-(циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; (S)-2-(2-аміно-пропіламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамід, (R)-2-(1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іламіно)-4-(циклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 4-(циклопентиламіно)-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід; або 2-(1-ацетил-піперидин-4-іламіно)-4-(циклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід.

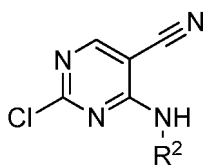
У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою ДМСО, NMP, ДМФ, етанол або метанол. В інших - водний розчин сильної основи є таким як гідроксид натрію або гідроксид калію.

У деяких таких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IVa):



(IVa),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IVb)

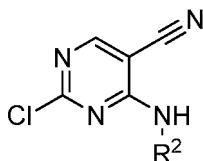


(IVb),

з R¹NH₂ у присутності основи, в органічному розчиннику.

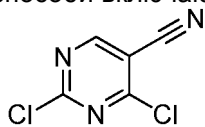
У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою 1-бутанол, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, етанол, метанол або ізопропанол. В інших - основа являє собою карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, фосфат калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, ДІЕА або ТЕА. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, близько 120°C.

У деяких таких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IVb):



(IVb),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IVc)

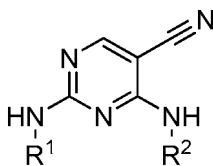


(IVc),

з R²NH₂ у присутності основи, в органічному розчиннику.

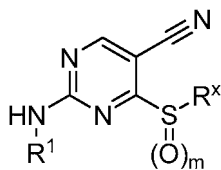
У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол або ТГФ. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при низькій температурі, наприклад, близько -60°C.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IVa):



(IVa),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (IVd)

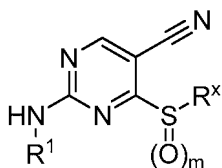


(IVd),

з R^2NH_2 у присутності основи, в органічному розчиннику.

- 5 У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою ДХМ, NMP, ДМФ або ДМА. В інших - основа являє собою DIEA, TEA, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або N-метилморфолін. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при температурі між кімнатною температурою і близько 130°C.

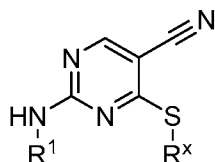
У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (IVd):



(IVd),

10

способи включають окиснення сполуки формули (IIg)

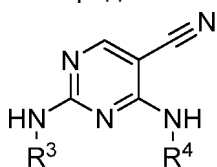


(IIg),

у розчиннику шляхом обробки окисником, вибраним з mCPBA, оксону, перекису водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридину.

- 15 В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчинник являє собою ДХМ, NMP, ДМФ або ДМА. У деяких варіантах здійснення окиснення здійснюють при температурі від близько 0°C до близько кімнатної температури.

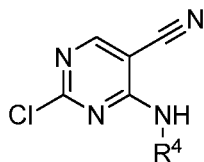
Також представлені способи одержання сполуки формули (IB)



(IB),

20

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Va)



(Va),

з R^3NH_2 у присутності основи, в органічному розчиннику, де

- 25 R^3 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкіл-(неароматичний гетероцикліл); і

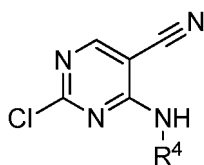
R^4 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклі.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука не являє собою 4-(ізопентиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; (2S,2'S)-диметил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-дііл)біс(азанедііл)біс(4-метилпентаноат); (2S,2'S)-діетил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-дііл)біс(азанедііл)біс(3-метилбутаноат); 4-(циклогептиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; 4-(4-метилцикло-гексиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; або 2-(3-(діетиламіно)пропіламіно)-4-(4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил.

У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою 1-бутанол, ТГФ, NMP, ДМФ, ДМСО, діоксан, етанол, метанол або ізопропанол. В інших - основа являє собою карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, фосфат калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, ДІЕА або ТЕА. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 50°C до

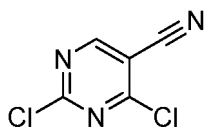
близько 90°C.

У деяких таких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (Va):



(Va),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Vb)

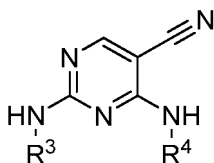


(Vb),

з R^4NH_2 у присутності основи, в органічному розчиннику.

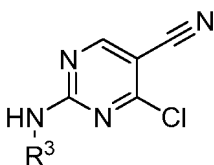
У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол або ТГФ. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при низькій температурі, наприклад, від близько -70°C до близько 20°C.

Також представлені способи одержання сполуки формули (IB)



(IB),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (VIa)



(VIa),

з R^4NH_2 у присутності основи, в органічному розчиннику, де

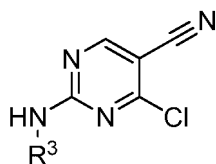
R^3 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклі, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкіл-(неароматичний гетероциклі); і

R^4 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука не являє собою 4-(ізопентиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; (2S,2'S)-диметил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-дііл)біс(азанедііл)біс(4-метилпентаноат); (2S,2'S)-діетил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-дііл)біс(азанедііл)біс(3-метилбутаноат); 4-(циклогептиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; 4-(4-метилцикло-гексиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; або 2-(3-(діетиламіно)пропіламіно)-4-(4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил.

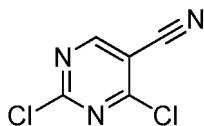
У деяких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою 1-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО або діоксан. В інших - основа являє собою карбонат цезію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, фосфат калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, ДІЕА або ТЕА. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 25°C до близько 110°C .

У деяких таких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (VIa):



(VIa),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (Vb)

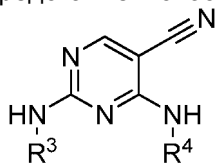


(Vb),

з $R^3\text{NH}_2$ у присутності основи, в органічному розчиннику.

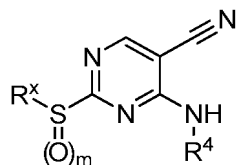
У деяких таких варіантах здійснення органічний розчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол або ТГФ. В інших - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при низькій температурі, наприклад, від близько -70°C до близько 20°C .

Представлені способи одержання сполуки формули (IB)



(IB),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (VIIa)



(VIIa),

з $R^3\text{NH}_2$ у присутності основи, в органічному розчиннику, де

R^3 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкілциклоалкіл, або заміщений або незаміщений алкіл-(неароматичний гетероцикліл);

R^4 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклі;

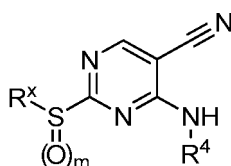
R^x являє собою C_{1-2} алкіл і

m дорівнює 1 або 2.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу сполука не являє собою 4-(ізопентиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; (2S,2'S)-диметил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-дііл)біс(азанедііл)біс(4-метилпентаноат); (2S,2'S)-діетил 2,2'-(5-ціанопіримідин-2,4-дііл)біс(азанедііл)біс(3-метилбутаноат); 4-(циклогептиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; 4-(4-метилцикло-гексиламіно)-2-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил; або 2-(3-(діетиламіно)пропіламіно)-4-(4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил.

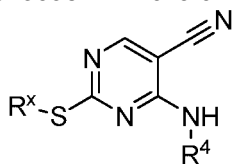
В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчинник являє собою діоксан, ДМСО, NMP, ДМФ, ТГФ або н-бутанол. В іншому - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, N-метилморфолін. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 25°C до близько 110°C.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (VIIa):



(VIIa),

способи включають окиснення сполуки формули (VIIb)

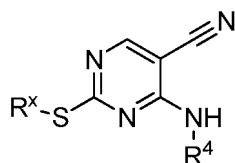


(VIIb),

у розчиннику шляхом обробки окисником, вибраним з mCPBA, оксону, перекису водню або 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридину.

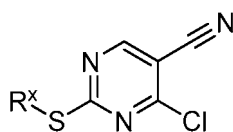
В одному з варіантів здійснення даного винаходу, розчинник являє собою ДХМ, NMP, ДМФ або ДМА. У деяких варіантах здійснення окиснення здійснюють при низькій температурі, наприклад, при близько 0°C.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають одержання сполуки формули (VIIb)



(VIIb),

способи включають приведення у контакт сполуки формули (VIIc)



(VIIc),

з R^4NH_2 в органічному розчиннику, у присутності основи.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу органічний розчинник являє собою н-бутанол, NMP, ДМФ, ДМСО або діоксан. В іншому - основа являє собою ДІЕА, ТЕА, N-

метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або фосфат калію. У деяких варіантах здійснення приведення у контакт здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, від близько 50°C до близько 90°C.

Способи застосування

Діамінопіримідинові сполуки можуть використовуватися як фармацевтичні засоби для лікування, профілактики або поліпшення станів у тварин і людей. Крім того, діамінопіримідинові сполуки є активними у відношенні протеїнкінази, зокрема, JNK1 і/або JNK2. Таким чином, у даному описі наведене велике число варіантів застосування діамінопіримідинових сполук, включаючи лікування або профілактику захворювань, наведених нижче. Способи за даним описом включають введення ефективної кількості однієї або декількох сполук діамінопіримідину(ів) індивіду, який потребує цього.

В одному з аспектів наведені способи інгібування кінази у клітині, що експресує вказану кіназу, включають приведення у контакт вказаної клітини з ефективною кількістю діамінопіримідинової сполуки. В одному з варіантів здійснення даного винаходу кіназа являє собою JNK1, JNK2 або їх мутанти, або ізоформи, або їх комбінацію. Наприклад, сполука діамінопіримідину являє собою сполуку таблиці 1, 2 або 3.

В іншому аспекті представлені способи лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки, таких як неалкогольний стеатогепатит, стеатоз (тобто, жирова дистрофія печінки), цироз, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз, гепатит, гепатоцелюлярна карцинома або фіброз печінки пов'язаний з хронічним або повторюваним вживанням алкоголю (алкогольний гепатит), з інфекцією (наприклад, вірусною інфекцією, такою як HCV), з пересадженням печінки або з ураженням печінки, викликаним прийомом лікарських засобів (наприклад, ацетамінофенова токсичність), що включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості діамінопіримідинової сполуки. У деяких таких аспектах у даному описі наведені способи лікування або профілактики діабету або метаболічного синдрому, які приводять до розвитку фіброзних захворювань печінки, таких як неалкогольний стеатогепатит, стеатоз (тобто, жирова дистрофія печінки), цироз, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз і гепатит, що включає введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості діамінопіримідинової сполуки.

В іншому аспекті в описі представлені способи лікування або профілактики одного або декількох захворювань, вибраних з інтерстиціального фіброзу легенів, системного склерозу, склеродермії, хронічної нефропатії алотрансплантата, опосередкованого антитілами вовчака, що включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості діамінопіримідинової сполуки. У деяких таких варіантах здійснення вовчаком є червоний вовчак (такий як дискоїдна форма червоного вовчака або шкірна форма червоного вовчака) або системний вовчак.

В іншому аспекті в описі представлені способи лікування або профілактики станів, лікування або профілактика яких можлива шляхом інгібування JNK1 і/або JNK2, спосіб включає введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості діамінопіримідинової сполуки. Приклади таких станів включають ревматоїдний артрит; ревматоїдний спондиліт; остеоартрит; астму, бронхіт; алергічний риніт; хронічне обструктивне захворювання легенів; кістозний фіброз; запальні захворювання кишечника; синдром подразненого кишечника; слизовий коліт; виразковий коліт; захворювання Крона; хворобу Хантінгтона; гепатит; панкреатит; нефрит; розсіяний склероз; червоний вовчак, діабет типу II; ожиріння; атеросклероз; рестеноз після ангіопластики; гіпертрофію лівого шлуночка; інфаркт міокарда; інсульт; ішемічні ушкодження серця, легенів, кишечника, нирок, печінки, підшлункової залози, селезінки і мозку; гостре або хронічне відторгнення трансплантата органу; збереження органу для трансплантації; органну недостатність або втрату кінцівки (наприклад, але ними не обмежуючись, у результаті ішемічної реперфузії, серйозної травми організму, автомобільної аварії, краш-синдрому або недостатності трансплантата); реакцію «трансплантат проти хазяїна»; шок від ендотоксину; поліорганну недостатність; псоріаз; опік при впливі вогню, хімічних речовин або радіації; екзему; дерматит; пересадження шкіри; ішемію; ішемічні стани, пов'язані з хірургією або травматичним ушкодженням (наприклад, дорожньо-транспортні випадки, кульове поранення або ушкодження кінцівок); епілепсію; хворобу Альцгеймера; хворобу Паркінсона; імунологічну відповідь на бактеріальну або вірусну інфекцію; кахексію; ангіогенні і проліферативні захворювання; солідну пухлину; і злоякісні новоутворення різних тканин, таких як товста кишка, пряма кишка, передміхурова залоза, печінка, легені, бронхи, підшлункова залоза, головний мозок, голова, шия, шлунок, шкіра, нирки, шийка матки, кров, гортань, стравохід, порожнина рота, глотка, сечовий міхур, яєчник або матка.

Фармацевтичні композиції і шляхи введення

Діамінопіримідинові сполуки можуть бути введені індивідууму перорально, місцево або парентерально у зручній формі препаратів, таких як капсули, мікрокапсули, таблетки, гранули, порошок, троше, пілюлі, супозиторії, ін'єкції, суспензії, сиропи, пластири, креми, лосьйони, мазі, гелі, спреї, розчини і емульсії. Придатні складки можуть бути одержані широко використовуваними способами, використовуючи органічні або неорганічні домішки, такі як експіцієнт (наприклад, сахароза, крохмаль, маніт, сорбіт, лактоза, глюкоза, целюлоза, тальк, фосфат кальцію або карбонат кальцію), зв'язувальний засіб (наприклад, целюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, поліпропілпіролідон, полівінілпіролідон, желатин, аравійська камедь, поліетиленгліколь, сукроза або крохмаль), дезінтегруючий засіб (наприклад, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілкрохмаль, низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза, бікарбонат натрію, фосфат кальцію або цитрат кальцію), лубрикант (наприклад, стеарат магнію, безводна кременева кислота, тальк або натрій лаурил сульфат), смаковий агент (наприклад, лимонна кислота, метанол, гліцин або orange-порошок), консервант (наприклад, бензоат натрію, бісульфат натрію, метилпарабен або пропілпарабен), стабілізатор (наприклад, лимонна кислота, цитрат натрію або оцтова кислота), суспендуючий агент (наприклад, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або алюміній стеарат), диспергуючий агент (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), розріджувач (наприклад, вода) і базисний віск (наприклад, олія какао, медичний вазелін або поліетиленгліколь). Ефективна кількість діамінопіримідинових сполук у фармацевтичній композиції може бути на рівні, який буде давати бажаний ефект; наприклад, від близько 0,005 мг/кг маси тіла індивіда до близько 10 мг/кг маси тіла індивіда у лікарській формі, як для перорального, так і для парентерального введення.

Доза діамінопіримідинової сполуки, що вводиться індивіду, знаходиться у досить широкому діапазоні і може бути залишена на розсуд медичного працівника. Головним чином, діамінопіримідинові сполуки можуть вводитися індивіду від одного до чотирьох разів на день у дозі від близько 0,005 мг/кг маси тіла індивіда до близько 10 мг/кг маси тіла індивіда, але більш високі дози можуть точно змінюватися в залежності від віку, маси тіла і захворювання індивіда, і типу введення. В одному з варіантів здійснення даного винаходу доза складає від близько 0,01 мг/кг маси тіла індивіда до близько 5 мг/кг маси тіла індивіда, від близько 0,05 мг/кг маси тіла індивіда до близько 1 мг/кг маси тіла індивіда, від близько 0,1 мг/кг маси тіла індивіда до близько 0,75 мг/кг маси тіла індивіда або від близько 0,25 мг/кг маси тіла індивіда до близько 0,5 мг/кг маси тіла індивіда. В одному з варіантів здійснення даного винаходу одна доза розраховується на добу. У кожному конкретному випадку кількість сполуки діамінопіримідину, що вводиться, буде залежати від таких факторів як розчинність активної речовини, використовуваний склад і шлях введення. В одному з варіантів здійснення даного винаходу місцеве застосування забезпечує внутрішньоклітинний вплив або концентрацію близько 0,01-10 мкМ.

У ще одному варіанті здійснення в описі представлені способи лікування або профілактики захворювання або розладу, що включають введення від близько 0,375 мг/день до близько 750 мг/день, від близько 0,75 мг/день до близько 375 мг/день, від близько 3,75 мг/день до близько 75 мг/день, від близько 7,5 мг/день до близько 55 мг/день або від близько 18 мг/день до близько 37 мг/день діамінопіримідинової сполуки індивіду, який потребує цього.

У ще одному варіанті здійснення в описі представлені способи лікування або профілактики захворювання або розладу, що включають введення від близько 1 мг/день до близько 1200 мг/день, від близько 10 мг/день до близько 1200 мг/день, від близько 100 мг/день до близько 1200 мг/день, від близько 400 мг/день до близько 1200 мг/день, від близько 600 мг/день до близько 1200 мг/день, від близько 400 мг/день до близько 800 мг/день або від близько 600 мг/день до близько 800 мг/день діамінопіримідинової сполуки індивіду, який потребує цього. У конкретних варіантах здійснення способи, описані у даному описі, включають введення 400 мг/день, 600 мг/день або 800 мг/день діамінопіримідинової сполуки індивіду, який потребує цього.

У ще одному варіанті здійснення в описі представлені лікарські форми, які містять від близько 1 мг до 200 мг, від близько 35 мг до близько 1400 мг, від близько 125 мг до близько 1000 мг, від близько 250 мг до близько 1000 мг або від близько 500 мг до близько 1000 мг діамінопіримідинової сполуки.

У конкретному варіанті здійснення в описі представлені лікарські форми, що містять від близько 100 мг або 400 мг діамінопіримідинової сполуки.

У ще одному варіанті здійснення в описі представлені лікарські форми, які містять 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 125 мг, 140 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 280 мг, 350 мг, 500 мг, 560 мг, 700 мг, 750 мг, 1000 мг або 1400 мг діамінопіримідинової сполуки.

Діамінопіримідинова сполука може вводитися один, два, три, чотири або більше разів на день. У конкретному варіанті здійснення дози 600 мг або менше вводять однією дозою раз на день, а дози більше 600 мг вводять два рази на день у кількості, еквівалентній половині від загальної денної дози.

5 Діамінопіримідинова сполука може вводитися перорально, враховуючи зручність застосування. В одному з варіантів здійснення даного винаходу при пероральному введенні діамінопіримідинову сполуку вводять з їжею або водою. У ще одному варіанті здійснення сполуку діамінопіримідину диспергують у воді або соку (наприклад, яблучний сік або апельсиновий сік) і вводять перорально у вигляді суспензії.

10 Сполуки діамінопіримідину також можна вводити інтрадермально, внутрішньом'язово, внутрішньочеревинно, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньошкірно, інтраназально, епідурально, під'язиково, інтрацеребрально, інтравагінально, черезшкірно, ректально, через слизову оболонку, шляхом інгаляції або застосовувати місцево у вуха, ніс, очі або на шкірі. Вибір шляху введення залишають за медичним працівником і він може частково залежати від ділянки ураження.

15 В одному з варіантів здійснення в описі представлені капсули, що містять діамінопіримідинову сполуку без додаткового носія, ексципієнта або наповнювача.

У ще одному варіанті здійснення в описі представлені композиції, що містять ефективну кількість діамінопіримідинової сполуки і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач, де фармацевтично прийнятний носій або наповнювач може містити ексципієнт, розчинник або їх суміш. В одному з варіантів здійснення даного винаходу композиція є фармацевтичною композицією.

Композиція може бути у вигляді таблетки, жувальної таблетки, капсули, розчинів, парентеральних розчинів, троше, супозиторіїв і суспензій, і тому подібного. Композиція може бути складена так, щоб містити добову дозу або відповідну частину добової дози, у лікарській формі, яка може бути одиничною таблеткою або капсулою, або рідиною у відповідному об'ємі. В одному з варіантів здійснення даного винаходу розчини одержують з водорозчинних солей, таких як гідрохлорид. Загалом, всі композиції одержують відповідно до відомих способів фармацевтичної хімії. Капсули можуть бути одержані шляхом змішування діамінопіримідинової сполуки з придатним носієм або розріджувачем і наповнювачем у відповідній кількості суміші у капсулах. Звичайні носії і розріджувачі включають, але ними не обмежуються, інертні порошкоподібні речовини, такі як крохмаль різних видів, порошкоподібну целюлозу, особливо кристалічну і мікрокристалічну целюлозу, цукри, такі як фруктоза, маніт і сахароза, борошно зернових і аналогічні їстівні порошки.

35 Таблетки можуть бути одержані шляхом прямої компресії, шляхом вологого гранулювання або шляхом сухого гранулювання. Їх склади крім сполуки звичайно включають в себе розріджувачі, зв'язувальні засоби, лубриканти і дезінтегруючі агенти. Звичайні розріджувачі включають, наприклад, різні види крохмалю, лактозу, маніт, каолін, фосфат кальцію або сульфат кальцію, неорганічні солі, такі як хлорид натрію і порошок цукор. Порошкові похідні целюлози також можуть бути використані. Звичайні зв'язувальні засоби для таблеток являють собою речовини, такі як крохмаль, желатин і цукри, такі як лактоза, фруктоза, глюкоза і тому подібне. Природні і синтетичні воски також зручно використовувати, включаючи акацію, альгінати, метилцелюлозу, полівінілпіролідін і тому подібне. Поліетиленгліколь, етилцелюлоза і воски також можуть служити як зв'язувальні засоби. Поліетиленгліколь, етилцелюлоза і воски також можуть служити як зв'язувальні агенти.

45 У складі таблетки може бути необхідний лубрикант для захисту таблетки і перфорування від прилипання у барвнику. Лубрикант може бути вибраний з таких слизьких твердих речовин як тальк, магній і стеарат кальцію, стеаринова кислота і безводні рослинні олії. Таблеткові дезінтегратори являють собою речовини, які набрякають при зволоженні, для руйнування таблетки і вивільнення сполуки. До них належать крохмалі, глини, целюлози, альгіни і воски. Зокрема, кукурудзяний і картопляний крохмаль, метилцелюлоза, агар, бентоніт, целюлоза дерева, порошкоподібна природна губка, катіон-обмінні смоли, альгінова кислота, гуарова камедь, м'якоть цитрусових і карбоксиметилцелюлоза, наприклад, так само може бути використаний лаурилсульфат натрію. Таблетки можуть бути покриті цукром як підсолоджувачем і герметиком, або плівкотвірним захисним засобом для зміни властивостей розчинення таблетки. Композиції також можуть бути складені у вигляді жувальних таблеток, наприклад, використовуючи у складі речовини, такі як маніт.

55 Якщо бажано вводити діамінопіримідинову сполуку у вигляді супозиторію, можуть бути використані звичайні основи. Олія какао є традиційною основою супозиторіїв, яка може бути модифікована шляхом додання воску для незначного підвищення точки плавлення. Широко

використовуються основи для супозиторіїв, що змішуються у воді, які містять, зокрема, поліетиленгліколі різної молекулярної маси.

Завдяки відповідному складу ефект діамінопіримідинової сполуки може бути відкладений або пролонгований. Наприклад, можуть бути одержані і введені до складу таблетки або капсули повільно-розчинні гранули сполуки діамінопіримідину, або у вигляді засобу, що імплантується, який повільно вивільняє. Методика також включає одержання пілюль декількох різних розчинних рівнів і наповнення капсул сумішшю пілюль. Таблетки або капсули можуть бути покриті плівкою, яка перешкоджає розчиненню протягом заздалегідь спрогнозованого періоду часу. Навіть парентеральні препарати можуть бути тривалої дії за рахунок розчинення або суспендування сполуки діамінопіримідину у жирних або емульгованих носіях, які забезпечують повільне розчинення у сироватці крові.

Приклади

Подані нижче приклади наведені як ілюстрація, а не для обмеження. Сполуки позначені за допомогою програми автоматичного найменування від Chemdraw Ultra 9,0 (CambridgeSoft), яка генерує систематичні назви для хімічних структур, з підтримкою правил Кана-Інгольда-Прелога для стереохімії. Фахівець у даній галузі може модифікувати методики, викладені в ілюстративних прикладах, для одержання цільових продуктів.

Використовували наведені нижче аббревіатури:

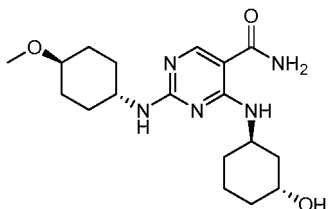
ДХМ	дихлорметан
ДЕА	діетиламін
ДІЕА	N,N-діізопропілетиламін
ДМА	N,N-диметилацетамід
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
EDC	гідрохлорид етил-(N',N'-диметиламіно)пропілкарбодііміду
ESI	іонізація електророзпиленням
НАТУ	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
НОВt	1-гідроксибензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
НТRF	гомогенная розрізняювана у часі флуоресценція
PX-MS	рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
mCPB	мета-хлорпероксибензойна кислота

A

МС	Мас-спектрометрія
NMP	N-метилпіролідон
ЯМР	ядерно-магнітний резонанс
SFC	хроматографія з надкритичною рухомою фазою
TBTU	O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетра-метилуроній тетрафторборат
TEA	триетиламін
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія

Синтез сполук

Приклад 1: 4-((1R,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



4-Хлор-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 2,4-Дихлорпіримідин-5-карбонітрил (1,2 г, 6,93 ммоль) у безводному етанолі (10 мл) і (1r,4r)-4-метоксициклогексанамін (893 мг, 6,93 ммоль) у безводному етанолі (10 мл) перемішували при -60°C, потім по краплях додавали ДІЕА (1,34 г, 10,4 ммоль). Суміш перемішували при -60°C протягом 1,5 год., потім при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі фракції видаляли і залишок очищали на силікагелі (елюючи 9,1%-25% етилацетатом у петролейному ефірі і 3,2%-4,7% метанолом у ДХМ) з одержанням 2-х ізомерів (ідентифіковані як описано нижче), а

саме 4-хлор-2-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (560 мг, 2,10 ммоль, вихід 30%) у вигляді білої твердої речовини і 2-хлор-4-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (227 мг, 0,85 ммоль, вихід 12%) у вигляді білої твердої речовини. MS(ESI): m/z 266,9 $[M+1]^+$.

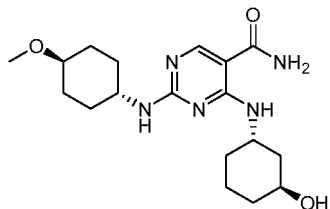
5 Ідентифікацію двох ізомерів здійснювали шляхом характеристики дегалогенованого проміжного продукту. Дегалогенування двох фракцій проводили наступним чином. 4-Хлор-2-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (50 мг, 0,18 ммоль) і нікель Ренея у співрозчиннику ТГФ (10 мл) і водному розчині амонію (1 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню з балона протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (10%-40% ацетонітрил + 0,005% розчин амонію) з одержанням 5-(амінометил)-N-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексил)піримідин-2-аміну (25 мг, 0,10 ммоль, вихід 58%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 300 МГц): δ ч/млн 8,23 (с, 2H), 4,96 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,85-3,73 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 4H), 1,44-1,34 (м, 4H); MS(ESI): m/z 236,9 $[M+1]^+$.

15 Аналогічно, 2-хлор-4-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (50 мг, 0,18 ммоль) і нікель Ренея у співрозчиннику ТГФ (10 мл) і водному розчині амонію (1 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню з балона протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (10%-40% ацетонітрил + 0,005% розчин амонію) з одержанням 5-(амінометил)-N-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексил)піримідин-4-аміну (30 мг, 0,12 ммоль, вихід 66%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 300 МГц): δ ч/млн 8,46 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 4H), 1,48-1,22 (м, 4H); MS(ESI): m/z 236,9 $[M+1]^+$.

20 В. 4-((1 R ,3 R)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил. Суміш 4-хлор-2-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (236 мг, 0,88 ммоль), (1 R ,3 R)-3-аміноцикло-гексанолу (151 мг, 1,32 ммоль; одержаний як описано у Tetrahedron: Asymmetry 15:2051-2056 (2004)) і карбонату цезію (573 мг, 1,76 ммоль) у безводному n -бутанолі (20 мл) перемішували при 120°C в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш розділяли між водою і ДХМ. Органічні шари об'єднували, концентрували і очищали на силікагелі (елюючи 16%-50% етилацетатом у петролейному ефірі і 3,2%-4,7% метанолом у ДХМ) з одержанням 4-((1 R ,3 R)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (140 мг, 0,40 ммоль, вихід 46%) у вигляді білої твердої речовини. MS(ESI): m/z 346,0 $[M+1]^+$.

30 С. 4-((1 R ,3 R)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1 R ,3 R)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (140 мг, 0,40 ммоль) розчиняли у ДМСО (10 мл) і додавали при кімнатній температурі десять крапель насиченого водного розчину гідроксиду натрію і десять крапель водного розчину перекису водню (30%). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 6 год. Реакційну суміш розділяли між водою і ДХМ-ізопропанолом (5:1). Органічні шари об'єднували, концентрували і очищали на силікагелі (елюючи 50%-75% етилацетатом у петролейному ефірі і 4,76%-9,1% метанолом у ДХМ) з одержанням 4-((1 R ,3 R)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (103 мг, 0,28 ммоль, вихід 70%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц): δ ч/млн 9,00 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,54 (уш.с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,08 (с, 1H), 1,98-1,54 (м, 8H), 1,41-1,14 (м, 7H); MS(ESI): m/z 363,9 $[M+1]^+$.

45 Приклад 2: 4-((1 S ,3 S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід

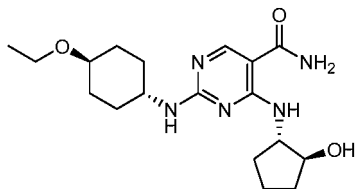


50 А. 4-((1 S ,3 S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 S)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил. Суміш 4-хлор-2-((1 r ,4 r)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (236 мг, 0,88 ммоль, синтез описаний у даному описі), (1 S ,3 S)-3-аміноциклогексанолу (209 мг, 1,33 ммоль; одержаний, як описано у Tetrahedron: Asymmetry 15: 2051-2056 (2004)) і карбонату цезію (573 мг, 1,76 ммоль) у безводному n -бутанолі (20 мл) перемішували при 120°C в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш розділяли між водою і ДХМ. Органічні шари

об'єднували, концентрували і очищали на силікагелі (елююючи 16%-50% етилацетатом у петролейному ефірі і 3,2%-4,7% метанолом у ДХМ) з одержанням 4-((1S,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (140 мг, 0,40 ммоль, вихід 46%) у вигляді білої твердої речовини. МС(ESI): m/z 346,1 [M+1]⁺.

5 В. 4-((1S,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1S,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (140 мг, 0,40 ммоль) розчиняли у ДМСО (10 мл) і додавали при кімнатній температурі десять крапель насиченого водного розчину гідроксиду натрію і десять крапель водного розчину перекису водню (30%). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 6 год. Реакційну суміш розділяли між водою і ДХМ-ізопропанолом (5:1). Органічні шари об'єднували, концентрували і очищали на силікагелі (елююючи 50%-75% етилацетатом у петролейному ефірі і 4,76%-9,1% метанолом у ДХМ) з одержанням 4-((1S,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (102 мг, 0,28 ммоль, вихід 70%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ ч/млн 9,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,08 (с, 1H), 2,01-1,55 (м, 8H), 1,41-1,15 (м, 7H); МС(ESI): m/z 363,9 [M+1]⁺.

Приклад 3: 2-((1r,4S)-4-Етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід



20

А. трет-бутил (1r,4r)-4-гідроксициклогексилкарбамат. До суспензії гідрохлориду (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (25 г, 217 ммоль) у діоксані (200 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (8,7 г, 217 ммоль) у воді (150 мл) при кімнатній температурі, а потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (47 г, 270 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Після того як початкова речовина була витрачена, леткі речовини видаляли і залишок розбавляли водою. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і сушили з одержанням трет-бутил (1r,4r)-4-гідроксициклогексилкарбамату у вигляді білої твердої речовини (33 г, 0,15 моль, вихід 92%). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ ч/млн 6,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,48 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,14 (с, 1H), 1,77 (м, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,14 (м, 4H).

25

30

В. трет-бутил (1r,4r)-4-етоксициклогексилкарбамат. У розчин трет-бутил (1r,4r)-4-гідроксициклогексилкарбамату (20 г, 93 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) порціями додавали гідрид натрію (4 г, 100 ммоль, 60% у мінеральному маслі) в атмосфері азоту при 0°C. Суміш нагрівали при кімнатній температурі і перемішували протягом 30 хв. У суміш додавали по краплях розчин йодоетану (16 г, 102 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) при 0°C, і одержану суміш нагрівали при 60°C протягом 15 год. Після цього суміш охолоджували при кімнатній температурі і виливали у воду з льодом (100 мл). Водну суміш екстрагували етилацетатом (100 мл × 3) і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали на колонці з силікагелем (елююючи 5%-30% етилацетатом у петролейному ефірі) з одержанням трет-бутил (1r,4r)-4-етоксициклогексилкарбамату (3,7 г, 15 ммоль, вихід 16%). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ ч/млн 6,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,42 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,11-3,17 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,21 (м, 4H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H).

35

40

С. Гідрохлорид (1r,4r)-4-етоксициклогексанаміну. Розчин трет-бутил (1r,4r)-4-етоксициклогексилкарбамату (3,7 г, 15 ммоль) у метанольному розчині хлороводню (2 М, 20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду (1r,4r)-4-етоксициклогексанаміну (2,7 г, вихід 100%).

45

50

Д. Гідрохлорид (1S,2S)-2-аміноциклопентанолу. До розчину (1S,2S)-2-(бензилокси)циклопентанаміну (4,5 г, 22 ммоль) і хлористоводневої кислоти (0,5 мл) у метанолі (100 мл) додавали 10 мас.% паладію на активованому вугіллі (500 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (40 фунтів на кв.дюйм) протягом 24 год. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду (1S,2S)-2-аміноциклопентанолу у вигляді білої твердої речовини (2,14 г, 15 ммоль, вихід 93%).

Е. Етил 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. Суміш етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1,4 г, 6,0 ммоль), гідрохлориду (1S,2S)-2-аміноциклопентанолу (0,7 г, 6,9 ммоль) і ДІЕА (1,0 г) в етанолі (20 мл) нагрівали при 60°C протягом 15 год. Після охолодження при кімнатній температурі реакційний розчин концентрували і залишок очищали на колонці з силікагелем (елюючи 0~10% етилацетатом у петролейному ефірі) з одержанням етил 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1,3 г, 4,37 ммоль, вихід 73%) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): m/z 298,5 $[M+1]^+$.

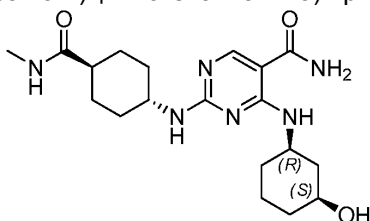
Ф. 4-((1S,2S)-2-Гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. У розчин етил 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1,3 г, 4,37 ммоль) в етанолі (15 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (15 мл, 2 н) і суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після того як початкова речовина була витрачена, реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином лимонної кислоти. Тверді речовини збирали шляхом фільтрації і сушили з одержанням 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (1,0 г, 3,7 ммоль, вихід 85%) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): m/z 270,6 $[M+1]^+$.

Г. 4-((1S,2S)-2-Гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. Суміш 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (1,0 г, 3,7 ммоль), хлориду амонію (0,989 г, 18,5 ммоль), НАТУ (2,25 г, 5,92 ммоль), ДІЕА (2,39 г, 18,5 ммоль) і 1-НОВt (0,80 г, 5,92 ммоль) у ДМФ (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) і водну суміш екстрагували етилацетатом (20 мл \times 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі. Залишок очищали на колонці з силікагелем (елюючи 30-50% етилацетатом у петролейному ефірі) з одержанням 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (800 мг, 2,98 ммоль, вихід 81%) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): m/z 269,4 $[M+1]^+$.

Н. 4-((1S,2S)-2-Гідроксициклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)-піримідин-5-карбоксамід. У суміш 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (800 мг, 2,98 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали розчин пероксимоносульфату калію (4,66 г, 7,45 ммоль) у воді (10 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після того як початкова речовина була витрачена, реакційну суміш розділяли між етилацетатом (20 мл) і водою (15 мл). Водний шар екстрагували з етилацетатом (20 мл \times 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (700 мг, 2,3 ммоль, вихід 78%) у вигляді твердої речовини. МС (ESI): m/z 301,2 $[M+1]^+$.

І. 2-((1R,4S)-4-Етоксиклопентиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. Розчин 4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (700 мг, 2,3 ммоль), гідрохлориду (1R,4R)-4-етоксиклопентиламіну (668 мг, 4,66 ммоль) і ДІЕА (600 мг, 4,66 ммоль) у діоксані (10 мл) нагрівали при 80°C протягом 15 год. Після цього охолоджували при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували і твердий залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл). Органічний розчин промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі. Твердий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (40-75% ацетонітрил + 0,05% гідроксид амонію у воді, 7,5 хв.) з одержанням 2-((1R,4S)-4-етоксиклопентиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (320 мг, 0,88 ммоль, вихід 38%, т.к. 126,0~126,6°C) у вигляді твердої речовини. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ ч/млн 9,02-8,93 (м, 1H), 8,32 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,04 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 3,99-3,89 (м, 3H), 3,42 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,15 (с, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,97-1,77 (м, 5H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,46 (с, 1H), 1,28-1,18 (м, 5H), 1,06 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (ESI): m/z 364,3 $[M+1]^+$.

Приклад 4: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метилкарбамоіл)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Етил 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. Етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (4,38 г, 18,82 ммоль) і (1S,3R)-3-аміноциклогексанол (2,276 г, 19,76 ммоль; одержаний, як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) перед доданням ДІЕА (4,93 мл, 28,2 ммоль) розчиняли в етанолі (75 мл) і нагрівали до 60°C. Через 2 години РХ-МС показала, що маса цільового продукту мала домінуючий пік. Реакційну суміш переставали нагрівати і концентрували. Сиру речовину очищали на колонці 340G SNAP Biotage (20-100% етилацетат у гексані) з одержанням етил 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (5 г, 16,06 ммоль, 85% вихід) у вигляді білої піни; МС (ESI) m/z 312,1 $[M+1]^+$.

В. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. Етил 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (5 г, 16,06 ммоль) розчиняли в етанолі (50 мл) заздалегідь додаючи розчин гідроксиду натрію (2 М у воді, 20 мл, 40,0 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хв. РХ-МС показала в основному масу цільового продукту. Реакційну суміш нейтралізували, додаючи насичений водний розчин лимонної кислоти. Одержаний осад фільтрували і сушили з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (4,5 г, 15,88 ммоль, 99% вихід) у вигляді білої твердої речовини; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,21 (уш. с., 1H), 8,44-8,54 (м, 2H), 4,74 (д, $J=3,90$ Гц, 1H), 3,97-4,12 (м, 1H), 3,56 (д, $J=3,12$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,05-2,16 (м, 1H), 1,84 (д, $J=10,15$ Гц, 1H), 1,65-1,80 (м, 2H), 1,11-1,36 (м, 4H); МС (ESI) m/z 284,1 $[M+1]^+$.

С. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонову кислоту (4,5 г, 15,88 ммоль) і НАТУ (9,06 г, 23,82 ммоль) розчиняли у ДМФ (75 мл), залишали перемішуватися протягом 5 хв. при кімнатній температурі, а потім додавали хлорид амонію (4,25 г, 79 ммоль) і ДІЕА (13,87 мл, 79 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Після того як РХ-МС показала, що цільовий продукт мав домінуючий пік, реакційну суміш розділяли між водою і етилацетатом. Перед сушінням над сульфатом натрію органічний шар промивали один раз насиченим сольовим розчином, фільтрували і конденсували. Після сушіння одержували 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід (4,19 г, 14,84 ммоль, 93% вихід) у вигляді практично білої твердої речовини; МС (ESI) m/z 283,2 $[M+1]^+$.

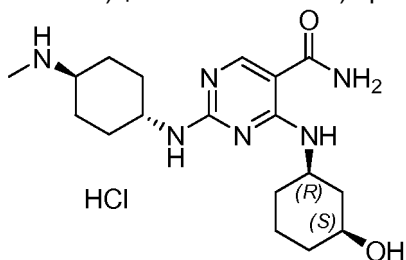
Д. 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід (302 мг, 1,070 ммоль) суспендували у ДХМ (10 мл) і ацетоні (10 мл). Додавали мСРВА (479 мг, 2,139 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 90 хв. РХ-МС показала, що маса цільового продукту мала домінуючий пік. Реакційну суміш гасили, додаючи 10 мл 10% водного розчину тіосульфату натрію. Після перемішування протягом 5 хвилин реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Потім органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари три рази промивали етилацетатом, а потім органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували. Після сушіння одержували 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (259 мг, 0,824 ммоль, 77% вихід) у вигляді білої твердої речовини; МС (ESI) m/z 315,2 $[M+1]^+$.

Е. (1R,4R)-4-Аміно-N-метилциклогексанкарбоксамід. Трет-бутил (1R,4R)-4-(метилкарбамоїл)циклогексилкарбамат (0,411 г, 1,603 ммоль) розчиняли у ДХМ (5 мл), обробляли ТФО (5,56 мл, 72,1 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після цього розчинник видаляли під вакуумом, твердий залишок розчиняли в ацетонітрилі і вміщували на колонку для твердо-фазової екстракції Phenomenex Strada-X-C і промивали 300 мл ацетонітрилу. Цільова сполука вивільнялася з колонки з використанням 2 М амонію у метанолі. Розчин, що містить цільову сполуку, відновлювали у вакуумі з одержанням (1R,4R)-4-аміно-n-метилциклогексанкарбоксаміду (0,230 г, 1,475 ммоль, 92% вихід); МС (ESI) m/z 157,0 $[M+1]^+$.

Ф. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метилкарбамоїл)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (0,231 г, 0,736 ммоль), (1R,4R)-4-аміно-N-метилциклогексанкарбоксамід (0,230 г, 1,472 ммоль), ДІЕА (0,514 мл, 2,94 ммоль) і ДМСО (4 мл) об'єднували і нагрівали до температури 100°C протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок розчиняли у мінімальній кількості метанолу, вміщували на колонку з силікагелем і очищали (0-15% метанол, насичений аміаком, у ДХМ) з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метилкарбамоїл)циклогексиламіно)піримідин-5-

карбоксаміду (0,106 г, 0,271 ммоль, 36,9% вихід) у вигляді білого порошку; МС (ESI) m/z 391,2 $[M+1]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн 9,10 (уш. с., 1H), 8,33 (с, 1H), 7,68 (уш. с., 1H), 6,92-7,29 (м, 3H), 4,67 (уш. с., 1H), 3,87 (уш. с., 1H), 3,41-3,71 (м, 2H), 2,55 (д, $J = 4,30$ Гц, 3H), 1,66-2,16 (м, 9H), 1,00-1,47 (м, 8H).

5 Приклад 5: Гідрохлорид 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метиламіно)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду



А. Трет-бутил (1R,4R)-4-(5-карбамоїл-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-2-іламіно)циклогексил(метил)карбамату.

10 4-((1R,3S)-3-Гідрокси-циклогексиламіно)-2-((метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (0,397 г, 1,264 ммоль; синтез описаний у даному описі), трет-бутил (1R,4R)-4-аміноциклогексил-(метил)карбамат (0,577 г, 2,53 ммоль), ДІЕА (0,883 мл, 5,05 ммоль) і ДМСО (4 мл) об'єднували і нагрівали при температурі 100°C протягом 2 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок розчиняли у мінімальній кількості метанолу, вміщували на колонку з силікагелем і очищали (0-15% метанолом, насиченим

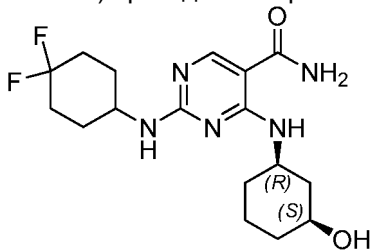
15 аміаком, у ДХМ) з одержанням трет-бутил (1R,4R)-4-(5-карбамоїл-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-2-іламіно)цикло-гексил(метил)карбамату (0,210 г, 0,455 ммоль, 36% вихід) у вигляді білого порошку; МС (ESI) m/z 463,3 $[M+1]^+$.

В. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метиламіно)цикло-гексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду гідрохлорид. Трет-бутил (1R,4R)-4-(5-карбамоїл-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-2-іламіно)-цикло-гексил(метил)карбамат (0,150 г, 0,324 ммоль) розчиняли у ДХМ (2 мл) і по краплях додавали ТФО (2 мл, 26,9 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5-40% ацетонітрil/вода, 20 мл/хв.), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді відповідної

25 ТФО-солі. Фракції, що містять цільову сполуку, концентрували при зниженому тиску, твердий залишок розчиняли у метанолі і додавали хлористоводневу кислоту (4н у діоксані; 3 мл). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, процедуру повторювали двічі з одержанням гідрохлориду 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метиламіно)циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (0,063 г, 0,158 ммоль, 48,7% вихід).

30 МС (ESI) m/z 363,5 $[M+1]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн 9,94 (уш. с., 1H), 8,83-9,01 (м, 1H), 8,38-8,49 (м, 2H), 8,15 (уш. с., 1H), 7,64 (уш. с., 1H), 3,96 (уш. с., 1H), 3,69 (д, $J = 13,67$ Гц, 2H), 3,49 (д, $J = 11,32$ Гц, 3H), 2,97 (уш. с., 1H), 2,52 (уш. с., 2H), 1,69-2,17 (м, 7H), 1,09-1,53 (м, 8H).

35 Приклад 6: 2-(4,4-Дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбоксамід

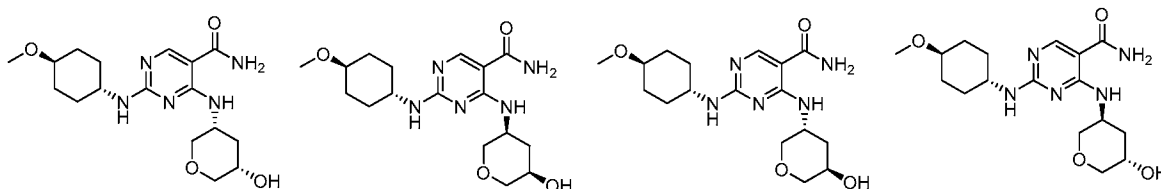


4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (478 мг, 1,521 ммоль; синтез описаний у даному описі), гідрохлорид 4,4-дифторциклогексанаміну (522 мг, 3,04 ммоль), ДІЕА (1,062 мл, 6,08 ммоль) і ДМСО (8 мл) об'єднували у круглодонній колбі і нагрівали при температурі 100°C протягом 1 год. Реакційну суміш припиняли нагрівати і конденсували у вакуумі. Сиру речовину очищали на колонці 100G SNAP Biotage (2-12% метанол, насичений амонієм, у ДХМ). Пікові фракції об'єднували і упарювали. Потім сушили у високому вакуумі з одержанням 2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (325 мг, 0,880 ммоль, 58%) у вигляді злегка

45 жовтого порошку; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн 8,93 (д, $J=7,42$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,22

(уш. с., 1H), 2,94-3,05 (м, 1H), 1,64-2,21 (м, 14H), 1,36-1,62 (м, 4H), 0,92-1,33 (м, 3H); MC (ESI) m/z 370,2 [M+1]⁺.

Приклад 7: 4-((3S,5R)-5-Гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((3R,5S)-5-гідрокси-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((3S,5S)-5-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((3R,5R)-5-гідрокси-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід.



10 А. 6-Гідрокси-2H-піран-3(6H)-он. Фуран-2-ілметанол (17,67 мл, 204 ммоль) розчиняли у ДХМ (500 мл) і охолоджували до 0°C, а потім порціями додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (68,5 г, 306 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 6 год., весь цей час з розчину осаджувався твердий осад м-хлорбензойної кислоти. Розчин охолоджували до -78°C протягом 15 хв. і тверді речовини відфільтровували. Фільтрат конденсували з одержанням жовтої твердої речовини. Сиру речовину очищали на колонці 340G SNAP Biotage (20-100% етилацетат у гексані). Пікові фракції об'єднували і упарювали з одержанням 6-гідрокси-2H-піран-3(6H)-ону (15,8 г, 138 ммоль, 67,9% вихід) у вигляді блідо-жовтого масла; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 6,94-7,01 (м, 1H), 6,18 (д, J=10,93 Гц, 1H), 5,61-5,68 (м, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,61 (уш. с., 1H).

20 В. 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2H-піран-3(6H)-он. 6-Гідрокси-2H-піран-3(6H)-он (9 г, 79 ммоль) розчиняли у ДХМ (250 мл), вміщували в атмосферу азоту і охолоджували до -78°C. Потім однією порцією додавали 2,6-лутидин (13,78 мл, 118 ммоль), далі повільно додавали трет-бутилдиметилсилілтрифтор-метансульфонат (21,74 мл, 95 ммоль). Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до 0°C протягом 4 год. Реакційну суміш гасили, додаючи ~20 мл води. Після гасіння розчин став блідо жовтим. Після перенесення у роздільну лійку органічну фазу послідовно промивали розчином 10% лимонної кислоти і насиченим сольовим розчином. Потім органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували з одержанням жовтого масла. Сиру речовину очищали на колонці 340G SNAP Biotage (0-20% етилацетат у гексані) з одержанням 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2H-піран-3(6H)-ону (9,90 г, 43,4 ммоль, 55,0% вихід) у вигляді жовтого масла; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 6,87 (дд, J=10,54, 3,12 Гц, 1H), 6,08 (д, J=10,15 Гц, 1H), 5,53 (д, J=3,12 Гц, 1H), 4,51 (д, J=16,79 Гц, 1H), 4,08 (д, J=16,79 Гц, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,17 (с, 6H).

35 С. 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3,6-дигідро-2H-піран-3-ол. До охолодженого (-20°C) розчину 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2H-піран-3(6H)-ону (9,9 г, 43,4 ммоль) і церію (III) хлориду гептагідрату (16,15 г, 43,4 ммоль) у метанолі (173 мл) порціями додавали боргідрид натрію (1,640 г, 43,4 ммоль). При додаванні спостерігалось інтенсивне утворення бульбашок. Потім суміш перемішували протягом 30 хв. при -20°C, реакційну суміш гасили ацетоном (~20 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Більшість летких розчинників потім випаровувалася. Додавали насичений сольовий розчин і завись переносили на роздільну лійку. Суміш три рази екстрагували ДХМ (утворювалася жирна емульсія). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували з одержанням сирого 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3,6-дигідро-2H-піран-3-олу (5,6 г, 24,31 ммоль, 56,1% вихід) у вигляді жовтуватого-коричневого масла; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 5,95 (дд, J=10,15, 2,34 Гц, 1H), 5,75 (д, J=10,15 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,15 (д, J=9,37 Гц, 1H), 3,72-3,82 (м, 2H), 1,74 (д, J=8,98 Гц, 1H), 0,86-0,95 (м, 9H), 0,13 (с, 6H).

45 Д. 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3,6-дигідро-2H-піран-3-ілацетат. До розчину 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3,6-дигідро-2H-піран-3-олу (13,3 г, 57,7 ммоль) і TEA (16,09 мл, 115 ммоль) у ДХМ (200 мл) додавали оцтовий ангідрид (27,2 мл, 289 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали метанол (~3 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі, а потім додавали воду і переносили на роздільну лійку. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували. Сиру речовину очищали на колонці 340G SNAP Biotage (0-50% етилацетат у гексані) з одержанням 6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3,6-дигідро-2H-піран-3-ілацетату (13,6 г, 49,9 ммоль, 86% вихід) у вигляді блідо-жовтого масла; ¹H-

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 5,84-5,88 (м, 2H), 5,26-5,28 (м, 1H), 5,20-5,25 (м, 1H), 3,84 (дд, $J=6,25, 1,95$ Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,13 (д, $J=1,17$ Гц, 6H).

Е. 3,6-дигідро-2H-піран-3-ілацетат. 6-(Трет-бутилдиметилсилілокси)-3,6-дигідро-2H-піран-3-ілацетат (13,6 г, 49,9 ммоль) розчиняли у ДХМ (250 мл), вміщували в атмосферу азоту і охолоджували до -30°C (сухий лід/ацетон, до досягнення потрібної температури). Повільно за допомогою шприца додавали триетилсилан (15,95 мл, 100 ммоль), а потім по краплях додавали ефірат трифтористого бору (7,59 мл, 59,9 ммоль). Реакцію підтримували в атмосфері азоту і повільно нагрівали. Через 1 год. реакційну суміш гасили додаванням насиченого бікарбонату натрію. Після перенесення у роздільну лійку органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували. Сирчу речовину очищали на колонці 340G SNAP Biotage (0-80% етилацетат у гексані). Випаровування чистих фракцій давало 3,6-дигідро-2H-піран-3-іл ацетат (5,5 г, 38,7 ммоль, 77% вихід) у вигляді безбарвного масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 5,09 (дтт, $J=5,73, 2,21, 2,21, 1,17, 1,17$ Гц, 1H), 4,19-4,28 (м, 1H), 4,04-4,15 (м, 1H), 3,89-3,98 (м, 1H), 3,76-3,84 (м, 1H), 2,10 (с, 3H).

Г. 3,6-Дигідро-2H-піран-3-ол. До розчину 3,6-дигідро-2H-піран-3-іл ацетату (5,5 г, 38,7 ммоль) у метанолі (130 мл) додавали 10 крапель 25% метоксиду натрію у метанолі. Розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі. Через 30 хв. ТШХ (10% етилацетат у гексані; забарвлювання перманганатом) показала приблизне співвідношення початкового матеріалу до продукту як 1:1. Додавали ще 10 крапель 25% метоксиду натрію у метанолі. Через 30 хв. ТШХ показала співвідношення продукту до початкового матеріалу як $\sim 3:1$. Додатково додавали 10 крапель 25% метоксиду натрію у метанолі. Ще через 30 хвилин ТШХ показала повне перетворення у продукт. Додавали Amberlist 15 і перемішування продовжували протягом 15 хв., а потім відфільтровували. Розчинник упарювали з одержанням 3,6-дигідро-2H-піран-3-олу (3,8 г, 38,0 ммоль, 98% вихід) у вигляді безбарвного масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 5,90-6,02 (м, 2H), 4,19 (дт, $J=2,83, 1,51$ Гц, 1H), 4,15 (дт, $J=2,83, 1,51$ Гц, 1H), 4,09 (кв, $J=1,95$ Гц, 1H), 4,05 (кв, $J=1,95$ Гц, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 1,92 (уш. с., 1H).

Г. 2H-Піран-3(6H)-он. 3,6-Дигідро-2H-піран-3-ол (2,44 г, 24,37 ммоль) розчиняли у ДХМ (100 мл) і охолоджували до 0°C , а потім повільно додавали періодинан Десса-Мартіна (10,34 г, 24,37 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім реакційну суміш фільтрували через целіт. Після того як фільтрат концентрували, сирчу речовину очищали на колонці 100G SNAP Biotage (0-80% етилацетат у гексані) з одержанням 2H-піран-3(6H)-ону (2,33 г, 23,75 ммоль, 97% вихід) у вигляді безбарвного масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 7,07-7,17 (м, 1H), 6,15-6,25 (м, 1H), 4,39 (т, $J=2,54$ Гц, 2H), 4,19 (с, 2H).

Н. Бензил 5-оксотетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамат. 2H-піран-3(6H)-он (2,33 г, 23,75 ммоль), бензилкарбамат (4,31 г, 28,5 ммоль) і ДХМ (2,375 мл) додавали у маленьку пробірку і енергійно перемішували. У густий сироп додавали пентагідрат нітрату вісмуту (III) (1,728 г, 3,56 ммоль). Пробірку закривали і реакційну суміш енергійно перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували і очищали на колонці 100G SNAP Biotage (10-100% етилацетат у гексані) з одержанням бензил 5-оксотетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамату (4,35 г, 17,45 ммоль, 73,5% вихід) у вигляді блідо-жовтого масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 7,28-7,41 (м, 5H), 5,20-5,28 (м, 1H), 5,05-5,15 (м, 2H), 4,24-4,35 (м, 1H), 4,01-4,06 (м, 1H), 3,89-3,95 (м, 1H), 3,80-3,87 (м, 1H), 2,73 (д, $J=5,47$ Гц, 1H), 2,64-2,71 (м, 1H).

І. Бензил 5-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамат. Бензил 5-оксотетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамат (4,35 г, 17,45 ммоль) і церію (III) хлорид гептагідрат (6,50 г, 17,45 ммоль) розчиняли у метанолі (100 мл), заздалегідь охолодили до 0°C . Потім повільно додавали боргідрид натрію (0,660 г, 17,45 ммоль). Спостерігалось інтенсивне утворення бульбашок. Реакційну суміш залишали перемішуватися при 0°C протягом 30 хв., а потім гасили, додаючи ацетон (~ 3 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 30 хв. Потім реакційну суміш упарювали досуха. Речовину розділяли між ДХМ і водою, водний шар промивали ДХМ (5х). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували з одержанням неочищеного бензил 5-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамату (2,5 г, 9,95 ммоль, 57,0% вихід) у вигляді білої твердої речовини; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 7,28-7,39 (м, 5H), 5,90-6,06 (м, 1H), 5,10 (д, $J=4,29$ Гц, 2H), 3,59-3,97 (м, 6H), 1,77-2,06 (м, 3H); МС (ESI) m/z 252,1 $[\text{M}+1]^+$.

Л. 5-Амінотетрагідро-2H-піран-3-ол. Бензил 5-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамат (2,5 г, 9,95 ммоль) розчиняли у ДХМ (20 мл) і метанолі (20,00 мл), а потім вміщували каталізатор (10% паладій на вугіллі) і закривали трійником. Колбу розряджали і продували воднем (3х), підтримуючи атмосферу водню за допомогою балона. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Як тільки речовина повністю

перетворювалася у продукт (визначали за допомогою РХ-МС), реакційну суміш фільтрували через шар целіту, ретельно промивали ДХМ і метанолом. Фільтрат концентрували з одержанням сирого 5-амінотетрагідро-2Н-піран-3-олу (1,13 г, 9,65 ммоль, 97% вихід) у вигляді коричневого полімеру. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 4,28-4,66 (м, 2Н), 3,66 (ддд, J=10,93, 3,90, 1,56 Гц, 2Н), 3,44-3,55 (м, 1Н), 2,89-3,01 (м, 2Н), 2,81 (с, 1Н), 2,01-2,13 (м, 1Н), 1,22 (д, J=12,10 Гц, 1Н).

К. Етил 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. (1r,4r)-4-метоксициклогексанамін (4,39 г, 34,0 ммоль), етил 2-хлор-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (3,95 г, 16,98 ммоль), ДІЕА (5,93 мл, 34,0 ммоль) і 1,4-діоксан (100 мл) об'єднували і нагрівали при температурі 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і конденсували. Сиру речовину очищали на Biotage (20-80% етилацетат у гексані) з одержанням етил 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (3,1 г, 9,53 ммоль, 56% вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ ч/млн 8,60 (с, 0,35 Н), 8,54 (с, 0,65 Н), 8,05 (д, J=7,4 Гц, 0,64 Н), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 0,36 Н), 4,22 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 3,69-3,90 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,00-3,20 (м, 1Н), 2,40 (с, 2Н), 2,38 (с, 1Н), 1,79-2,12 (м, 4Н), 1,09-1,44 ч/млн (м, 7Н); МС (ESI) m/z 326,3 [M+1]⁺.

Л. 2-((1r,4r)-4-Метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. Етил 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (3,1 г, 9,53 ммоль) розчиняли в етанолі (60 мл), а потім додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 М, 23,81 мл, 47,62 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хв. РХ-МС показала в основному масу цільового продукту. Реакційну суміш нейтралізували, додаючи насичений водний розчин лимонної кислоти. Одержаний осад фільтрували і сушили з одержанням 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (2,76 г, 9,28 ммоль, 97% вихід) у вигляді білої твердої речовини; ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ ч/млн 12,59 (с, 1Н), 8,57 (с, 0,38 Н), 8,50 (с, 0,62 Н), 7,94 (д, J=7,4 Гц, 0,62 Н), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 0,38 Н), 3,70-3,90 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,02-3,18 (м, 1Н), 2,37 (с, 2Н), 2,36 (с, 1Н), 1,83-2,09 (м, 4Н), 1,11-1,46 ч/млн (м, 4Н); МС (ESI) m/z 298,2 [M+1]⁺.

М. 2-((1r,4r)-4-Метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонову кислоту (2,66 г, 8,94 ммоль) і НАТУ (5,10 г, 13,42 ммоль) розчиняли у ДМФ (35 мл) і залишали перемішуватися протягом 5 хв. при кімнатній температурі, а потім додавали хлорид амонію (2,392 г, 44,7 ммоль) і ДІЕА (7,81 мл, 44,7 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хв. РХ-МС показала масу цільового продукту як домінуючу, реакційну суміш розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали один раз насиченим сольовим розчином, а потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували. Потім сушили з одержанням 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (2,54 г, 8,57 ммоль, 96% вихід) у вигляді білої твердої речовини; ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ ч/млн 8,41 (с, 1Н), 7,63 (д, J=7,0 Гц, 0,76 Н), 7,45 (д, J=7,0 Гц, 0,24 Н), 7,08 (уш. с., 1Н), 3,66-3,85 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,11 (уш. с., 1Н), 2,32 (с, 3Н), 1,81-2,11 (м, 4Н), 1,10-1,44 ч/млн (м, 4Н); МС (ESI) m/z 283,2 [M+1]⁺.

Н. 2-((1r,4r)-4-Метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. 2-((1r,4r)-4-Метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід (3 г, 10,12 ммоль) розчиняли в NMP (30 мл). Потім при 0°C порціями додавали mCPBA (2,268 г, 10,12 ммоль) і реакційну суміш перемішували, повільно підвищуючи температуру реакції до кімнатної температури. Через 30 хв. реакційну суміш розбавляли водою (200 мл), перемішували протягом 10 хв. і одержану тверду речовину видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду у вигляді прозорого, світло-жовтого розчину в NMP (~25 мл). Цей сирий продукт використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 313,3 [M+1]⁺.

О. 4-((3S,5R)-5-Гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((3R,5S)-5-гідрокситетра-гідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((3S,5S)-5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((3R,5R)-5-гідрокситетра-гідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метил-сульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (3,1 г, 9,92 ммоль) в NMP (25 мл) додавали сирий 5-амінотетрагідро-2Н-піран-3-ол (1,15 г, 9,82 ммоль) як розчин в NMP (20 мл). До суспензії додавали ДІЕА (8,57 мл, 49,1 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом ночі. Більшу частину NMP видаляли упарюванням при 70°C, твердий залишок розбавляли ДХМ і очищали на колонці 340G SNAP Biotage (0-15% метанолу у ДХМ більше 2000 мл). Фракції

продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2,8 г (78%) речовини, яка мала ~85% чистоту. Речовину розчиняли у ДХМ і повторно очищали на колонці 340G SNAP Biotage (2-15% метанол, насичений аміаком, у дихлорметані). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням суміші з чотирьох продуктів (двох діастереомерів і відповідних їм енантіомерів; 1,95 г), >99% чистоти. Сиру речовину виділяли за допомогою хіральної SFC, використовуючи колонку AD-H з одержанням 4 ПІКів, позначених ПІК 1-ПІК 4, де ПІК 1 був першою елююваною сполукою, а ПІК 4 був останньою елююваною сполукою.

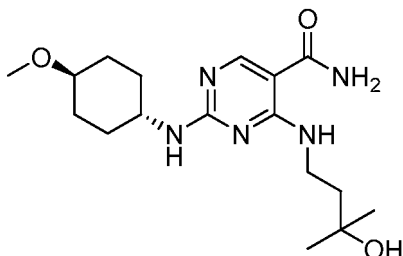
ПІК 1: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,41 (с, 1H), 4,38 (уш. с., 1H), 3,53-3,79 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 2,87-2,98 (м, 3H), 1,89-2,07 (м, 4H), 1,65-1,78 (м, 1H), 1,19-1,43 (м, 4H); МС (ESI) m/z 366,3 $[\text{M}+1]^+$.

ПІК 2: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,86-9,01 (м, 1H), 8,35 (уш. с., 1H), 6,91-7,18 (м, 1H), 4,91-4,99 (м, 1H), 3,49-4,13 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,85-3,15 (м, 3H), 1,79-2,28 (м, 5H), 1,08-1,41 (м, 5H), 1,04 (д, $J=6,25$ Гц, 1H); МС (ESI) m/z 366,3 $[\text{M}+1]^+$.

ПІК 3: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,86-9,02 (м, 1H), 8,32-8,40 (м, 1H), 6,88-7,20 (м, 1H), 4,91-5,00 (м, 1H), 3,49-4,15 (м, 5H), 3,22 (с, 3H), 2,79-3,14 (м, 3H), 1,82 (с, 5H), 1,12 (т, $J=7,22$ Гц, 6H); МС (ESI) m/z 366,3 $[\text{M}+1]^+$.

ПІК 4: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,99-9,24 (м, 1H), 8,36 (уш. с., 1H), 6,79-7,20 (м, 2H), 4,72-4,94 (м, 1H), 4,17-4,46 (м, 1H), 3,43-3,77 (м, 4H), 3,23 (с, 4H), 3,03-3,13 (м, 1H), 2,73 (с, 1H), 1,98 (уш. с., 6H), 1,03-1,35 (м, 5H); МС (ESI) m/z 366,3 $[\text{M}+1]^+$.

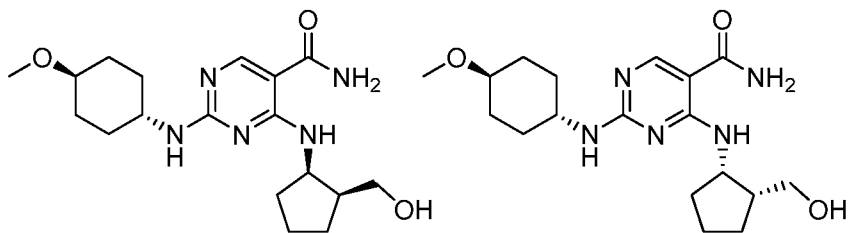
Приклад 8: 4-(3-Гідрокси-3-метилбутиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-((1r,4r)-4-Метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)-піримідин-5-карбоксамід. До перемішаного безбарвного розчину 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,200 г, 0,675 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (2 мл) порціями додавали mCPBA (0,151 г, 0,675 ммоль) при 0°C. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. до завершення реакції за даними РХ-МС. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метил-сульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,211 г, 100% вихід) у вигляді білої липкої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 313,1 $[\text{M}+1]^+$.

В. 4-(3-Гідрокси-3-метилбутиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексил-аміно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,211 г, 0,675 ммоль) і DIEA (0,236 мл, 1,351 ммоль) в NMP (2 мл) додавали 4-аміно-2-метилбутан-2-ол (0,105 г, 1,013 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 70°C. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-15% метанолу, насиченого аміаком, у ДХМ). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 4-(3-гідрокси-3-метилбутиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,143 г, 60,2% вихід, 95,8% чистий) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,81-9,03 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,75-7,06 (м, 2H), 4,28 (с, 1H), 3,63-3,77 (м, 1H), 3,39-3,52 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,02-3,11 (м, 1H), 1,81-2,06 (м, 4H), 1,57-1,67 (м, 2H), 1,21-1,34 (м, 2H), 1,16 (уш. с., 1H), 1,13 (с, 8H). МС (ESI) m/z 352,4 $[\text{M}+1]^+$.

Приклад 9: 4-((1R,2S)-2-(Гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Етил 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. До перемішаного розчину етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (5,00 г, 21,49 ммоль) і цис-(2-аміноциклопентил)метанолу (2,60 г, 22,56 ммоль) в етанолі (85 мл) додавали ДІЕА (5,61 мл, 32,2 ммоль) і нагрівали до 60°C протягом 2,5 год. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш охолоджували і концентрували, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-80% етилацетат/гексан). Фракції цільового продукту об'єднували і концентрували з одержанням етил 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (6,4 г, 96% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 312,4 $[M+1]^+$.

В. 4-(Цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. До перемішаного розчину етил 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (6,4 г, 20,55 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (1 М, 51,4 мл, 51,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували, розбавляли водою (100 мл), потім нейтралізували при перемішуванні з водним розчином лимонної кислоти (2 М, 51,4 мл, 103 ммоль). Одержаний осад фільтрували, промивали водою (2×50 мл) і сушили з одержанням 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (5,6 г, 96% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,17 (уш. с., 1H), 8,71 (д, $J=7,42$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,49-4,60 (м, 2H), 3,40-3,46 (м, 1H), 3,32-3,39 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,22 (скст., $J=6,87$ Гц, 1H), 1,95-2,04 (м, 1H), 1,78 (квд, $J=4,49$, 8,00 Гц, 1H), 1,66-1,72 (м, 1H), 1,49-1,61 (м, 2H). МС (ESI) m/z 284,3 $[M+1]^+$.

С. 4-(Цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. Білу суспензію 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (5,6 г, 19,76 ммоль) і НАТУ (11,27 г, 29,60 ммоль) розчиняли у ДМФ (79 мл) і перемішували протягом 5 хв. при кімнатній температурі, а потім додавали хлорид амонію (5,29 г, 99 ммоль) і ДІЕА (17,26 мл, 99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розбавляли водою (200 мл) і екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишкову кількість ДМФ видаляли, суспендуючи білу суспензію у 200 мл води і 200 мл гексану. Двофазну суміш енергійно перемішували протягом 30 хв., фільтрували і промивали гексаном з одержанням 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (4,50 г, 81% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 283,4 $[M+1]^+$.

Д. 4-(Цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)-піримідин-5-карбоксамід. До перемішаної суспензії 4-(цис-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (3,5 г, 12,40 ммоль) у ДХМ (62 мл) і ацетону (62 мл) додавали мСРВА (5,56 г, 24,79 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Сиру реакційну суміш гасили, додаючи 75 мл 10% водного розчину тіосульфату натрію, перемішували протягом 5 хв., а потім випаровували більшу частину летких розчинників. Речовину розділяли між етилацетатом (200 мл) і водою (200 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, а потім насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари потім промивали етилацетатом (3х), органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували. Після сушіння у високому вакуумі одержували 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (1,2 г, 3,82 ммоль, 30,8% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 315,2 $[M+1]^+$.

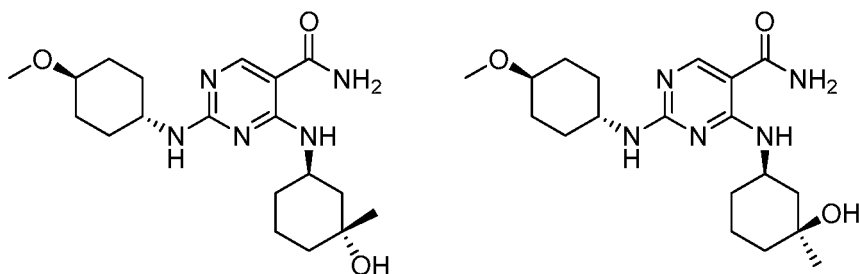
Е. 4-((1R,2S)-2-(Гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До перемішаної суспензії 4-(цис-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (1,2 г, 3,82 ммоль) і гідрохлориду (1R,4R)-4-метоксициклогексанамініу (1,90 г, 11,46 ммоль) у діоксані (40 мл)

додавали ДІЕА (4 мл, 22,92 ммоль) і одержаний розчин перемішували при 100°C протягом 48 год. Сиру реакційну суміш концентрували, а потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-15% метанол, насичений аміаком, у ДХМ). Фракції продукту були забруднені і цільовий продукт осаджували і фільтрували з об'єднаних фракцій з використанням ДХМ, метанолу і води з одержанням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді суміші двох енантіомерів (0,420 г, 30,3% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Сиру речовину розділяли на хіральній SFC, використовуючи колонку AD-H, з одержанням 2 сполук, позначених як ПІК 1 і ПІК 2, де ПІК 1 був першою елююваною сполукою, а ПІК 2 - другою елююваною сполукою.

ПІК 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,04-9,21 (м, 1H), 8,31-8,39 (м, 1H), 6,87-7,12 (м, 2H), 4,33-4,46 (м, 2H), 3,57-3,80 (м, 1H), 3,35-3,44 (м, 1H), 3,25-3,31 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,08 (т, J = 8,20 Гц, 1H), 2,09-2,23 (м, 1H), 2,00 (д, J = 11,71 Гц, 2H), 1,80-1,94 (м, 3H), 1,63-1,78 (м, 2H), 1,50-1,61 (м, 2H), 1,44 (уш. с., 1H), 1,09-1,33 (м, 5H); МС (ESI) m/z 364,5 [M+1]⁺.

ПІК 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,03-9,18 (м, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 6,87-7,11 (м, 2H), 4,32-4,48 (м, 2H), 3,58-3,77 (м, 1H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,28 (дд, J = 7,03, 10,15 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 1H), 2,09-2,25 (м, 1H), 2,00 (д, J = 8,59 Гц, 2H), 1,81-1,95 (м, 3H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,51-1,60 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 1H), 1,09-1,33 (м, 5H); МС (ESI) m/z 364,5 [M+1]⁺.

Приклад 10: 4-((1R,3R)-3-Гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. (1S,3R)-3-(Дибензиламіно)циклогексанол. До суспензії (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (5 г, 43,4 ммоль; одержаної як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15: 2051-2056 (2004)) і бікарбонату натрію (12,03 г, 143 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали (хлорметил)бензол (15,01 мл, 130 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 75°C протягом ночі. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Потім осад розчиняли у ДХМ (250 мл) і промивали водним розчином гідроксиду натрію (1 л, 2×100 мл) і насиченим сольовим розчином (1×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-80% етилацетат у гексані) з виходом (1S,3R)-3-(дибензиламіно)циклогексанолу (11,70 г, 91%) у вигляді густого жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,26-7,37 (м, 8H), 7,17-7,22 (м, 2H), 4,56 (д, J = 4,30 Гц, 1H), 3,57 (с, 4H), 3,16-3,26 (м, 1H), 2,41 (тт, J = 3,17, 11,86 Гц, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 1,72 (д, J = 8,20 Гц, 2H), 1,63-1,69 (м, 1H), 1,18-1,28 (м, 2H), 0,98 (т, 2H); МС (ESI) m/z 296,4 [M+1]⁺.

В. (R)-3-(Дибензиламіно)циклогексанон. Оксаліл хлорид (2,70 мл, 30,9 ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (150 мл) і охолоджували до -78°C. У реакційну суміш по краплях додавали ДМСО (4,78 мл, 67,3 ммоль) у сухому ДХМ (20 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при -78°C. Потім по краплях додавали (1S,3R)-3-(дибензиламіно)циклогексанол (8,287 г, 28,1 ммоль) у сухому ДХМ (100 мл), використовуючи додаткову ліжку, і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хв. Потім додавали ТЕА (19,55 мл, 140 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. Баню з сухого льоду видаляли і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію і концентрували. При повільному додаванні діетилового ефіру до залишку, домішки осаджувалися і їх видаляли фільтрацією. Додання діетилового ефіру до фільтрату давало (R)-3-(дибензиламіно)циклогексанон (6,05 г, 74%) у вигляді білої твердої речовини, яку збирали шляхом фільтрації і сушили. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,26-7,39 (м, 8H), 7,17-7,25 (м, 2H), 3,56-3,70 (м, 4H), 2,71-2,81 (м, 1H), 2,60-2,69 (м, 1H), 2,25-2,42 (м, 2H), 2,04-2,11 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 2H), 1,69-1,82 (м, 1H), 1,18-1,33 (м, 1H); МС (ESI) m/z 294,4 [M+1]⁺.

С. (3R)-3-(дибензиламіно)-1-метилциклогексанол. До чистого безбарвного розчину (R)-3-(дибензиламіно)циклогексанону (5,697 г, 19,42 ммоль) у сухому діетиловому ефірі (300 мл) обережно по краплях додавали розчин 3 М броміду метилмагнію (8,09 мл, 24,27 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв. і льодяну баню потім прибирали.

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ, каламутний розчин обережно виливали у насичений водний розчин хлориду амонію (250 мл). Шар ефіру відділяли і водний шар повторно екстрагували ефіром (250 мл). Об'єднані ефірні шари сушили над сульфатом магнію, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-80% етилацетат у гексані) з виходом двох діастереомерних ізомерів (3R)-3-(дибензиламіно)-1-метилциклогексанолу (ізомер 1 та ізомер 2). Ізомер 1 (2,704 г, 45%) був одержаний у вигляді білої твердої речовини, а ізомер 2 (1,866 г, 31%) - у вигляді безбарвного масла, який як і раніше містив невелику кількість домішок. Ізомер 2 використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Ізомер 1: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 7,25-7,36 (м, 8H), 7,15-7,21 (м, 2H), 3,85 (с, 1H), 3,55 (с, 4H), 2,86 (тт, $J = 3,37, 12,06$ Гц, 1H), 1,70-1,81 (м, 2H), 1,38-1,49 (м, 3H), 1,32 (т, $J = 12,30$ Гц, 1H), 1,15-1,27 (м, 2H), 1,12 (с, 3H); МС (ESI) m/z 310,4 $[\text{M}+1]^+$.

Ізомер 2: МС (ESI) m/z 310,4 $[\text{M}+1]^+$.

D. (3R)-3-Аміно-1-метилциклогексанол. Розчин ізомеру 1 (2,704 г, 8,74 ммоль) в етанолі (50 мл) обробляли гідроксидом паладію на вугіллі і перемішували у балоні, наповненому газом воднем протягом ночі. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували з виходом одного діастереомерного ізомеру (3R)-3-аміно-1-метилциклогексанолу (ізомер 3, 0,856 г, 76%) у вигляді густого жовтого масла. Ізомер 3: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 3,91 (уш. с., 1H), 2,73-2,84 (м, 1H), 1,61-1,72 (м, 2H), 1,54 (тт, $J = 3,66, 13,13$ Гц, 1H), 1,34-1,47 (м, 2H), 1,01-1,13 (м, 4H), 0,86-0,93 (м, 1H), 0,74-0,85 (м, 1H); МС (ESI) m/z 130,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ту ж процедуру, як описано вище, використовуючи ізомер 2 (1,823 г, 5,89 ммоль) в етанолі (25 мл), використовували для одержання іншого діастереомерного ізомеру (3R)-3-аміно-1-метилциклогексанолу (ізомер 4, 0,162 г, 21%), що містить невелику кількість домішок. Ізомер 4 використовували без додаткового очищення у наступній стадії.

E. 2-((1r,4r)-4-Метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До перемішаного безбарвного розчину 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,250 г, 0,843 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (2 мл) порційно додавали mCPBA (0,189 г, 0,843 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. до завершення реакції за даними РХ-МС. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метил-сульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,263 г, 100% вихід) у вигляді білої липкої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 313,1 $[\text{M}+1]^+$.

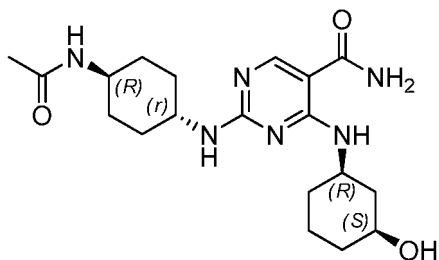
F. 4-((1R,3R)-3-Гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1R,3S)-3-Гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,263 г, 0,842 ммоль) і ДІЕА (0,294 мл, 1,684 ммоль) в NMP (3 мл) додавали ізомер 3 (0,163 г, 1,263 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 70°C. Після завершення реакції за даними РХ-МС і ТШХ реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-20% метанол, насичений аміаком, у ДХМ). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням одного діастереомерного ізомеру 4-((1R)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (ізомер 5, 0,265 г, 83% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Ізомер 5: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,79 (д, $J = 7,42$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,76-7,05 (м, 2H), 4,12-4,32 (м, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,57-3,82 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,04-3,16 (м, 1H), 1,81-2,05 (м, 6H), 1,60-1,74 (м, 2H), 1,42-1,54 (м, 2H), 1,15-1,35 (м, 6H), 1,12 (с, 4H); МС (ESI) m/z 378,5 $[\text{M}+1]^+$.

Ту ж процедуру, як описано вище, з використанням ізомеру 4 (0,163 г, 1,263 ммоль), 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,263 г, 0,842 ммоль) і ДІЕА (0,294 мл, 1,684 ммоль) в NMP (3 мл), використовували для одержання іншого діастереомерного ізомеру 4-((1R)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (ізомер 6, 0,043 г, 14% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Ізомер 6: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,99 (д, $J = 4,69$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,69-7,08 (м, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,95-4,13 (м, 1H), 3,59-3,71 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,04-3,16 (м, 1H), 1,86-2,05 (м, 5H), 1,62-1,83 (м, 2H), 1,43-1,57 (м, 1H), 1,23-1,40 (м, 5H), 1,09-1,21 (м, 7H); МС (ESI) m/z 378,5 $[\text{M}+1]^+$.

Стереохімію окремих ізомерів можна було визначити після повторення синтезу, використовуючи (1S,3R)-3-аміно-1-метилциклогексанол (одержаний, як описано у даному описі), який давав ізомер 6, а саме 4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-

метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. Тому ізомер 5 був 4-((1R,3R)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамідом.

Приклад 11: 2-((1r,4R)-4-Ацетамідоциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



5

А. Трет-бутил (1r,4r)-4-ацетамідоциклогексилкарбамат. До перемішаного розчину трет-бутил (1r,4r)-4-аміноциклогексилкарбамату (1,0 г, 4,67 ммоль) в етилацетаті (30 мл) однією порцією додавали оцтовий ангідрид (0,485 мл, 5,13 ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додавали додаткову порцію оцтового ангідриду (0,162 мл, 1,71 ммоль) і суміш продовжували перемішувати протягом ще однієї години при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім розбавляли додатковою порцією етилацетату (50 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл). Водні шари об'єднували і екстрагували 50 мл етилацетату. Об'єднані етилацетатні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням трет-бутил (1r,4r)-4-ацетамідоциклогексилкарбамату (1,04 г, 4,06 ммоль, 87% вихід) у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,66-7,74 (м, 1H), 6,67-6,77 (м, 1H), 3,40 (д, J=7,42 Гц, 1H), 3,11-3,22 (м, 1H), 1,65-1,82 (м, 7H), 1,37 (с, 9H), 1,16 (д, J=8,20 Гц, 4H). МС (ESI) m/z 201,2 [M-tBu]⁺.

10

15

20

В. N-((1r,4r)-4-Аміноциклогексил)ацетамід 2,2,2-трифторацетат. До перемішаного розчину трет-бутил (1r,4r)-4-ацетамідоциклогексилкарбамату (1,04 г, 4,06 ммоль) у ДХМ (25 мл) однією порцією додавали ТФО (25 мл). Одержану суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 90 хв. Реакційну суміш концентрували досуха. Одержане масло розтирали у порошок з діетиловим ефіром з одержанням твердих речовин, які фільтрували, промивали додатковою порцією діетилового ефіру і потім сушили у вакуумі з одержанням N-((1r,4r)-4-аміноциклогексил)ацетамід 2,2,2-трифторацетату (1,07 г, 3,96 ммоль, 98% вихід), який використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,82 (уш. с., 3H), 3,42 (ддд, J=15,42, 7,61, 3,90 Гц, 1H), 2,89-3,04 (м, 1H), 1,87-1,95 (м, 2H), 1,78-1,85 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,29-1,42 (м, 2H), 1,11-1,25 (м, 2H). МС (ESI) m/z 157,0 [M+1]⁺.

25

30

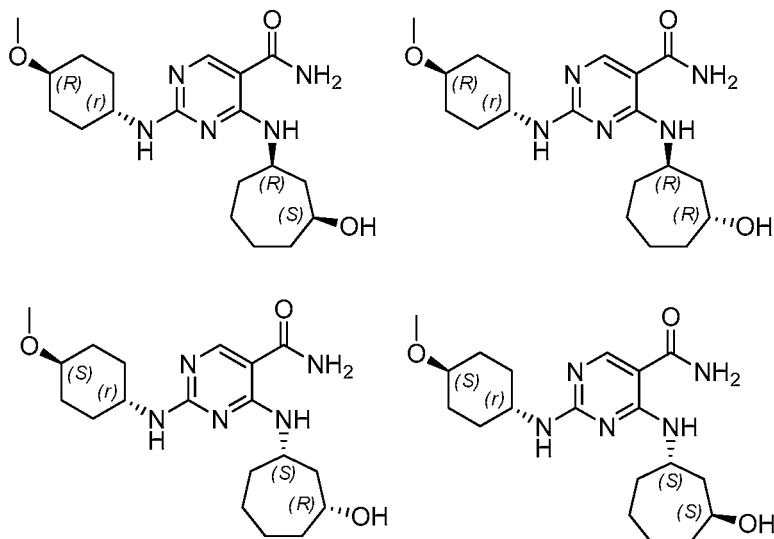
С. 2-((1r,4R)-4-ацетамідоциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До перемішаного розчину 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (190 мг, 0,604 ммоль; синтез описаний у даному описі) і N-((1r,4r)-4-аміноциклогексил)-ацетамід 2,2,2-трифторацетату (245 мг, 0,907 ммоль) у ДМСО (3 мл) додавали ДІЕА (0,317 мл, 1,813 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували, а потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15% метанол у ДХМ). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-((1r,4R)-4-ацетамідоциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (102 мг, 0,261 ммоль, 43,2% вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,29 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,81 Гц, 1H), 4,60 (уш. с., 1H), 3,36-3,62 (м, 2H), 2,00-2,17 (м, 1H), 1,60-1,97 (м, 10H), 0,93-1,35 (м, 10H). МС (ESI) m/z 391,2 [M+1]⁺.

35

40

Приклад 12А: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1R,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1S,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1S,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід

45



А. Трет-бутил 3-оксоциклогептилкарбамат. До перемішаної суміші циклогепт-2-енону (26,96 г, 245,0 ммоль) і трет-бутил карбамату (28,7 г, 245 ммоль) у ДХМ (245 мл) додавали вісмуту нітрат пентагідрат (22,79 г, 47,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (500 мл) і водою (300 мл), і двофазну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтр з целіту ретельно промивали етилацетатом і водою, і шари фільтрату розділяли. Органічний шар концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-40% етилацетат у гексані). Фракції, що містять продукт, концентрували з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (31,09 г, 137 ммоль, 55,9% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 6,92 (д, J=7,03 Гц, 1 H), 3,60 (д, J=8,59 Гц, 1 H), 2,55-2,69 (м, 1 H), 2,26-2,45 (м, 2 H), 1,69-1,93 (м, 3 H), 1,44-1,61 (м, 2 H), 1,37 (д, J=5,08 Гц, 11 H). МС (ESI) m/z 228,5 [M+H]⁺.

В. трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат, трет-бутил (1R,3R)-3-гідроксициклогептилкарбамат, трет-бутил (1S,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат, трет-бутил (1S,3R)-3-гідроксициклогептилкарбамат. До розчину трет-бутил 3-оксоциклогептилкарбамату (31,09 г, 137 ммоль) у метанолі (454 мл) порціями додавали боргідрид натрію (15,52 г, 410 ммоль) протягом більше ~10 хвилин при перемішуванні. Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі, а потім розбавляли водою (200 мл). Метанол видаляли у вакуумі і одержану водну суміш розбавляли ще 500 мл етилацетату і 100 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар знову екстрагували 2×1000 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50% етилацетат у гексані). Продукт, що містить фракції, концентрували з одержанням трет-бутил 3-гідроксициклогептилкарбамату (21,1 г, 92 ммоль, 67,3% вихід). МС (ESI) m/z 230,3 [M+H]⁺. Дві попередні реакції повторювали, починаючи з 9,52 г циклогепт-2-енону і з одержанням 9,27 г трет-бутил 3-гідроксициклогептилкарбамату. Дві партії трет-бутил 3-гідроксициклогептилкарбамату потім об'єднували. Об'єднані речовини, 29,2 г, розділяли у 4 компонентних стереоізомери (два діастереомери і відповідні їм енантіомери) за допомогою препаративної хіральної SFC, використовуючи декілька ін'єкцій в 3 окремі колонки. Перша колонка: ChiralPak IC-H, 250×30 мм I.D., ізократичний 15% етанол у CO₂, 38°C. Друга колонка: ChiralCel OJ-H, 250×30 мм I.D., ізократичний 10% ізопропанол у CO₂, 38°C. Третя колонка: ChiralPak AD-H, 250×50 мм I.D., ізократичний 20% ізопропанол у CO₂, 38°C. Розділені ізомери характеризували на колонці Phenomenex Lux Amylose-2, 250×4,6 мм I.D., ізократичний 15% етанол у CO₂ (час пробігу 10 хв.) в аналітичному масштабі і позначали як Проміжний продукт 1 - Проміжний продукт 4.

Проміжний продукт 1: 5,4 г (23,55 ммоль, 18,5% вихід з очищення SFC). Час утримання: 4,065 хвилини.

Проміжний продукт 2: 5,5 г (23,98 ммоль, 18,8% вихід з очищення SFC). Час утримання: 3,019 хвилини.

Проміжний продукт 3: 7,2 г (31,34 ммоль, 24,6% вихід з очищення SFC). Час утримання: 3,675 хвилини.

Проміжний продукт 4: 4,7 г (20,50 ммоль, 16,1% вихід з очищення SFC). Час утримання: 3,263 хвилини.

С. (1S,3R)-3-Аміноциклопентанол, (1R,3R)-3-аміноциклопентанол, (1S,3S)-3-аміноциклопентанол, (1R,3S)-3-аміноциклопентанол. 75 мг (0,327 ммоль) кожної речовини, які відповідали Проміжному продукту 1 - Проміжному продукту 4 зі стадії В, незалежно один від одного розчиняли у ДХМ (11,25 мл) і ТФО (3,75 мл). Кожну реакційну суміш залишали

5 перемішуватися протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Розчинник кожної реакційної суміші видаляли у вакуумі, а потім кожну реакційну суміш розчиняли у суміші 4н хлористоводневої кислоти у діоксані (5 мл) і метанолі (5 мл). Кожну реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Кожну з 4 реакційних сумішей (кожна містила індивідуальний ізомер 3-аміноциклопентанолу) концентрували при

10 зниженому тиску і використовували без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 130,2 $[M+H]^+$ для кожного. Позначення Проміжний продукт 1 - Проміжний продукт 4 зберігали з метою відстежування.

Д. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклопептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1R,3R)-3-гідроксициклопептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1S,3R)-3-гідроксициклопептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1S,3S)-3-гідроксициклопептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До кожного концентрату (Проміжний продукт 1 - Проміжний продукт 4) зі стадії С додавали 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (53,7 мг, 1635 ммоль), NMP (2 мл) і DIEA (0,286 мл, 1,635 ммоль). Одержані 4 суміші перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційні розчини незалежно один від одного конденсували при зниженому тиску і продукти очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (5-80% ацетонітрil + 0,1% трифтороцтова кислота у воді + 0,1% трифтороцтова кислота, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержані тверді речовини незалежно одна від одної розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонатного еквів.) і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сполук, вказаних у заголовку, у вигляді Піка 1 - Піка 4. Окремі ізомери (Пік 1 - Пік 4) характеризували на колонці 250×4,6 мм ChiralPak AD-H в аналітичному масштабі, I.D., ізократичний 40% метанол + 0,1% діетиламін у CO₂ (час пробігу 10 хвилин).

ПІК 1: 10,3 мг (0,027 ммоль); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 9,02 (д, J=6,64 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 7,04 (д, J=7,42 Гц, 1 H), 4,44 (уш. с., 1 H), 4,19 (уш. с., 1 H), 3,56-3,90 (м, 2 H), 3,23 (с, 3 H), 3,09 (уш. с., 1 H), 1,04-2,11 (м, 18 H). МС (ESI) m/z 378,3 $[M+H]^+$. Час утримання: 2,534 хвилини.

ПІК 2: 30,0 мг (0,079 ммоль); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,95 (д, J=6,25 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 7,06 (д, J=7,03 Гц, 1 H), 4,46 (д, J=3,12 Гц, 1 H), 3,86-4,18 (м, 1 H), 3,48-3,81 (м, 2 H), 3,23 (с, 3 H), 3,09 (уш. с., 1 H), 1,06-2,16 (м, 18 H). МС (ESI) m/z 378,5 $[M+H]^+$. Час утримання: 3,848 хвилини.

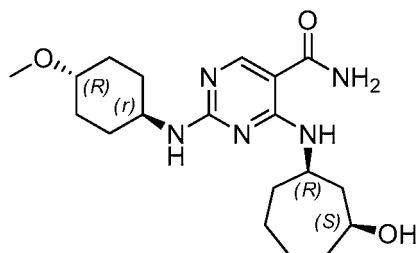
ПІК 3: 22,0 мг (0,058 ммоль); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 9,02 (д, J=7,03 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 7,04 (д, J=7,03 Гц, 1 H), 4,45 (д, J=3,12 Гц, 1 H), 4,20 (уш. с., 1 H), 3,56-3,91 (м, 2 H), 3,23 (с, 3 H), 3,09 (уш. с., 1 H), 1,06-2,12 (м, 18 H). МС (ESI) m/z 378,5 $[M+H]^+$. Час утримання: 4,557 хвилини.

ПІК 4: 22,5 мг (0,060 ммоль); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,95 (д, J=6,64 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 6,47-7,21 (м, 1 H), 4,46 (д, J=3,12 Гц, 1 H), 3,94 (уш. с., 1 H), 3,73 (уш. с., 2 H), 3,23 (с, 3 H), 3,09 (уш. с., 1 H), 1,04-2,18 (м, 18 H). МС (ESI) m/z 378,3 $[M+H]^+$. Час утримання: 2,607 хвилини.

З хімічного зсуву протона при ~4,2 ч/млн у Піку 1 і Піку 3 у порівнянні з ~3,94 ч/млн у Піках 2 і 4, і також зсуву протона при ~9,02 ч/млн у Піку 1 і Піку 3 у порівнянні з ~8,95 ч/млн у Піках 2 і 4, дані ¹H-ЯМР, наведені вище, були інтерпретовані наступним чином: Пік 1 і Пік 3 є енантіомерами. Пік 2 і Пік 4 є енантіомерами.

Альтернативно, був використаний шлях хірального синтезу, як описано нижче.

Приклад 12В: 4-((1R,3S)-3-гідроксициклопептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Циклогепт-2-енол. До розчину циклогепт-2-енону (10 г, 91 ммоль) і церію (III) гептагідрату хлориду (33,8 г, 91 ммоль) у метанолі (45,5 мл) порціями додавали боргідрид натрію (3,43 г, 91 ммоль) протягом 10 хвилинного періоду при охолодженні на водяній бані. Реакційну суміш потім перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили, додаючи воду (45 мл), і потім екстрагували пентаном (4×100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (8,30 г, 74,0 ммоль, 82% вихід) у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 5,49-5,71 (м, 2 Н), 4,66 (д, J=4,29 Гц, 1 Н), 4,05-4,20 (м, 1 Н), 1,07-2,14 (м, 8 Н).

В. Циклогепт-2-еніл метилкарбонат. До розчину циклогепт-2-енолу (8,3 г, 74,0 ммоль) у ДХМ (227 мл) і піридину (35,9 мл, 444 ммоль) додавали метилхлороформіат (14,24 мл, 185 ммоль) при охолодженні на льодяній бані при температурному рівні T<10°C. Після завершення додавання реакційну суміш залишали перемішуватися і нагріватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш промивали 2×150 мл 1 н водним розчином хлористоводневої кислоти. Об'єднані промивання піддавали зворотному екстрагуванню 100 мл ДХМ. Об'єднані шари ДХМ потім промивали 150 мл водного насиченого розчину бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (11,95 г, 70,2 ммоль, 95% вихід) у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 5,83 (ddd, J=11,81, 7,03, 5,17, 2,15 Гц, 1 Н), 5,65 (д, J=11,71 Гц, 1 Н), 5,17 (д, J=6,64 Гц, 1 Н), 4,71 (д, J=4,30 Гц, 1 Н), 3,69 (с, 2 Н), 1,99-2,23 (м, 2 Н), 1,79-1,94 (м, 2 Н), 1,56-1,72 (м, 3 Н), 1,34 (д, J=3,51 Гц, 1 Н).

С. (R)-2-(Циклогепт-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діон. Сіль фталіміду калію (19,59 г, 106 ммоль), димер хлориду алілпаладію (0,477 г, 1,322 ммоль), (1S,2S)-(-)-1,2-діаміноциклогексан-N,N'-біс(2'-дифенілфосфінобензоїл) (2,74 г, 3,97 ммоль), бромід тетрагексиламонію (50,6 г, 116 ммоль) і ДХМ (212 мл) об'єднували у круглодонній колбі. Колбу промивали азотом і потім вміщували на ультразвукову баню на 10 хвилин. Потім у колбу однією порцією додавали циклогепт-2-еніл метил карбонат (9,00 г, 52,9 ммоль) і одержану суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили, додаючи 50 мл води, і потім екстрагували 3×100 мл діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке повільно тверднуло протягом ночі. Тверді речовини розтирали у порошок з метанолом (50 мл) і фільтрували з одержанням 7,6 г сирого продукту. Сирий твердий продукт перекристалізовували з метанолу і сушили у вакуумі з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (6,70 г, 27,8 ммоль, 52,5% вихід), у вигляді твердої речовини, яка, як було визначено за допомогою аналітичної хіральної хроматографії SFC (Phenomenex Lux Cellulose-4, 250×4,6 мм I.D., 5-50% ізопропанол у CO₂, 13 хвилинний градієнт), мала % е.е. 97,2 (S ізомер був одержаний аналогічно до стандартного, використовуючи ліганд (1R, 2R)-(-)-1,2-діаміноциклогексан-N,N'-біс(2'-дифенілфосфінобензоїл)). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,41-8,22 (м, 4 Н), 5,62-5,97 (м, 2 Н), 4,77 (д, J=11,32 Гц, 1 Н), 2,01-2,29 (м, 3 Н), 1,87-2,00 (м, 1 Н), 1,62-1,78 (м, 2 Н), 1,45-1,61 (м, 1 Н), 1,17-1,32 (м, 1 Н). МС (ESI) m/z 242,3 [M+1]⁺.

Д. 2-((1R,2S,3S)-2-Бром-3-гідроксциклогептил)ізоіндолін-1,3-діон. До розчину (R)-2-(Циклогепт-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (4,00 г, 16,58 ммоль) у хлороформі (40,0 мл) і етанолі (1,400 мл) додавали N-бромсукцинімід (3,78 г, 21,22 ммоль) у вигляді твердої речовини протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Після того, як додання було закінчене, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Потім додавали додаткову порцію N-бромсукциніміду (1,9 г) і 1,4 мл етанолу, і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. До суміші додавали третю порцію N-бромсукциніміду (1,0 г) і 1,4 мл додаткову порцію етанолу, і знову перемішували при кімнатній температурі протягом третьої ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш потім концентрували досуха. Одержану тверду речовину розтирали у порошок з 25 мл

свіжого хлороформу. Тверді речовини фільтрували, промивали хлороформом і фільтрат концентрували при зниженому тиску досуха. Додавали ТГФ (40 мл) і 1 н хлористоводневу кислоту (вод.) (10 мл) до концентрованого фільтрату і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчин концентрували при зниженому тиску для видалення ТГФ. Концентрат розбавляли 125 мл етилацетату і 75 мл суміші 1:1 вода:насичений водний розчин бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар знову екстрагували 75 мл етилацетату. Об'єднані шари етилацетату промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30% етилацетату у гексані). Фракції, що містять цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску до сполуки, вказаної у заголовку (3,9 г, 11,53 ммоль, 69,6% вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 7,88 (д, J=7,42 Гц, 4 Н), 5,48 (д, J=5,47 Гц, 1 Н), 4,73 (д, J=10,54, 6,25 Гц, 1 Н), 4,24-4,38 (м, 1 Н), 3,91-3,99 (м, 1 Н), 2,32 (уш. с., 1 Н), 1,67-1,96 (м, 5 Н), 1,40-1,60 (м, 2 Н). МС (ESI) m/z 320,1 $[\text{M}-18]^+$. Експеримент COSY ЯМР і дані ^1H -ЯМР, наведені вище, використовували для перевірки регіохімії бромгідрину. NOE (за допомогою експерименту NOESY) спостерігали між протонами на вуглеці аміногрупи і вуглеці гідроксильної групи. Це підтверджує *cis* розташування цих двох функціональних груп (транс розташування, яке позбавлене цієї просторової близькості, не буде демонструвати такий ефект).

Е. 2-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептил)ізоіндолін-1,3-діон. До розчину 2-((1R,2S,3S)-2-бром-3-гідроксициклогептил)ізоіндолін-1,3-діону (4,2 г, 12,42 ммоль) у толуолі (69 мл) і метанолі (6,9 мл) додавали трибутилолова гідрид (4,34 мл, 16,14 ммоль) через шприц протягом 10 хвилин в атмосфері азоту, а потім однією порцією 2,2'-азобіс(2-метилпропаннітрил) (0,204 г, 1,242 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували досуха при зниженому тиску з одержанням твердої речовини, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50% етилацетат у гексані). Фракції, що містять цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (2,6 г, 10,03 ммоль, 81% вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 7,72-7,98 (м, 4 Н), 4,58 (д, J=4,29 Гц, 1 Н), 4,14 (уш. с., 1 Н), 3,67 (дт, J=6,25, 3,90 Гц, 1 Н), 2,24-2,40 (м, 1 Н), 2,04-2,19 (м, 1 Н), 1,81-1,95 (м, 2 Н), 1,39-1,80 (м, 6 Н). МС (ESI) m/z 259,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Е. (1S,3R)-3-Аміноциклогептанол. 2-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гептил)ізоіндолін-1,3-діон (1800 мг, 6,94 ммоль) розчиняли у метанолі (86,80 мл). До розчину додавали гідразин моногідрат (0,354 мл, 7,29 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом ночі при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Додавали додаткову порцію 0,2 екв. (0,067 мл) гідразину і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом другої ночі. Реакційну суміш концентрували до об'єму декількох мілілітрів і фільтрували. Тверді речовини промивали 50 мл ДХМ і хлороформу, кожного, і одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (174 мг, 1,347 ммоль, 19,40% вихід) у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 130,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Е. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексил-аміно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (105 мг, 0,336 ммоль) в NMP (1 мл) додавали (1S,3R)-3-аміноциклогептанол (87 мг, 0,672 ммоль) і DIEA (0,235 мл, 1,344 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 80°C протягом 4 годин і потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і твердий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (5-80% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонат еквів.) і потім концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок розтирали у порошок з ацетонітрилом і концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (67 мг, 0,177 ммоль, 52,8% вихід), у вигляді твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,96 (д, J=5,86 Гц, 1 Н), 8,33 (с, 1 Н), 7,00-7,16 (м, 1 Н), 4,46 (д, J=3,90 Гц, 1 Н), 3,85-4,09 (м, 1 Н), 3,56-3,81 (м, 2 Н), 3,23 (с, 3 Н), 2,97-3,15 (м, 1 Н), 1,71-2,14 (м, 7 Н), 1,51 (д, J=10,15 Гц, 11 Н). МС (ESI) m/z 378,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Аналітичну хірально SFC, використовуючи колонку ChiralPak AD-H (250×4,6 мм I.D., ізократичний 40% метанол + 0,1% діетиламін у CO₂, час пробігу 10 хвилин), використовували для встановлення взаємозв'язку між одиничним ізомером, одержаним у цьому хіральному синтезі, та ізомером, одержаним попереднім варіантом одержання всіх чотирьох

стереоізомерів. Було виявлено, що речовина, одержана цим шляхом хірального синтезу, має такий самий час утримання (3,848 хвилини) як Пік 2 у прикладі 12А, таким чином:

Пік 2 = 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід.

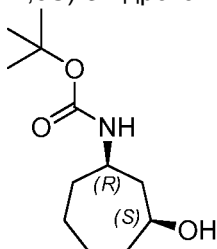
На основі даних ¹H-ЯМР було виявлено, що Пік 2 і Пік 4 є енантіомерною парою прикладу 12А, таким чином:

Пік 4 = 4-((1S,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід.

Крім того, впливає, що Проміжний продукт 2, який використовували для одержання Піка 2 у прикладі 12А, може бути потім визначений як трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат, а Проміжний продукт 4, який використовували для одержання Піка 4 у прикладі 12А, може бути потім визначений як трет-бутил (1S,3R)-3-гідроксициклогептилкарбамат.

Для ідентифікації абсолютної стереохімії Проміжного продукту 1 і Проміжного продукту 3 (і, таким чином, абсолютної стереохімії Піка 1 і Піка 3) у прикладі 12А, здійснювали наведений нижче експеримент.

Реакція Міцунобу трет-бутил (1R,3R)-3-гідроксициклогептилкарбамату з одержанням трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамату.

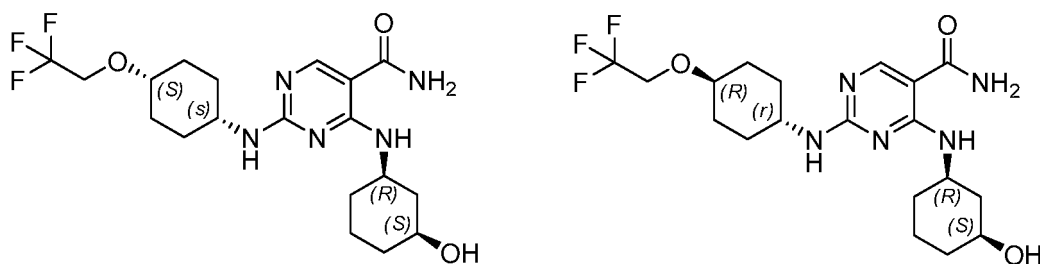


А. Трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат. Проміжний продукт 3 стадії В прикладу 12А розчиняли у ТГФ (31,700 мл). Суміш охолоджували до 0°C на льодяній бані в атмосфері азоту і однією порцією додавали спочатку хлороцтову кислоту (261 мг, 2,76 ммоль), а потім трифенілфосфін (723 мг, 2,76 ммоль). По краплях додавали розчин діетил азодикарбоксилату (0,437 мл, 2,76 ммоль), перед додаванням наступної краплі чекаючи зникнення жовтого кольору. Після завершення додавання розчин перемішували при 0°C в атмосфері азоту протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і одержане масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-40% етилацетат у гексані). Чисті фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували при зниженому тиску і потім ще раз розчиняли у метанолі (16 мл). До розчину додавали карбонат натрію (186 мг, 1,755 ммоль) і одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску досуха. Твердий залишок розбавляли 50 мл суміші 1:1 вода:насичений водний розчин бікарбонату натрію і 75 мл ДХМ. Шари розділяли і водний шар знову екстрагували 50 мл ДХМ. Об'єднані шари ДХМ сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням речовини, яка мала ідентичний час утримання в аналітичній SFC, що і проміжний продукт 2 стадії В у прикладі 12А, або трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат (417 мг, 1,818 ммоль, 72,5% вихід), у вигляді твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 6,63-6,87 (м, 1 H), 4,44 (д, J=3,90 Гц, 1 H), 3,47-3,71 (м, 1 H), 0,99-1,98 (м, 19 H). МС (ESI) m/z 260,1 [M+1]⁺.

Проміжний продукт 3 стадії В прикладу 12А таким чином був позначений як трет-бутил (1R,3R)-3-гідроксициклогептилкарбамат. Пік 3 стадії D, одержаний з Проміжного продукту 3 прикладу 12А, таким чином, був позначений як 4-((1R,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід.

Оскільки Пік 1 і Пік 3 є енантіомерами за даними ¹H-ЯМР, як описано у прикладі 12А, Пік 1 може бути позначений як 4-((1S,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. Таким чином, Проміжний продукт 1 стадії В прикладу 12А, який використовували для одержання Піка 1 на стадії D прикладу 12А, може бути позначений як трет-бутил (1S,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат.

Приклад 13: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1S,4S)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід і 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До перемішаного розчину 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (440 мг, 1,400 ммоль; синтез описаний у даному описі) і тригідрохлорид біс-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексанаміну (529 мг, 2,099 ммоль) у ДМСО (6,964 мл) додавали ДІЕА (0,978 мл, 5,60 ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися протягом ночі при 100°C. Сиру реакційну суміш концентрували, очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% метанол/дихлорметан) і потім очищали хроматографією зі зворотною фазою на колонці з силікагелем (метанол/вода з модифікатором 0,1% мурашина кислота). Фракції, що містять продукт, нейтралізували і концентрували з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (135 мг, 0,313 ммоль, 22,36% вихід) у вигляді суміші 2 стереоізомерів. МС (ESI) m/z 432,2 $[M+H]^+$. Цю суміш відділяли, використовуючи хіральну рідинну хроматографію при надвисоких температурах (колонка AD-H), з одержанням 87,8 мг (0,203 ммоль) одиничного стереоізомеру, що швидше елюється (ПІК 1) і 24,2 мг (0,056 ммоль) другого одиничного стереоізомеру, що повільніше елюється (ПІК 2).

Потім повторювали цю ж послідовність реакцій, використовуючи (1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексанамін, який одержували наступним чином.

(1r,4r)-4-(Бензиламіно)циклогексано́л. Суміш (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (230 г, 2 моль), бензальдегіду (212 г, 2 моль) і 4Å молекулярних сит у метанолі (2 л) кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш охолоджували, використовуючи баню лід-вода, і обережно невеликими порціями додавали боргідрид натрію (72 г, 2 моль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали і твердий залишок розділяли між дихлорметаном (2 л) і водою (1 л). Шар дихлорметану відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і безпосередньо використовували у наступній стадії.

Бензил бензил((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)карбамат. До розчину (1r,4r)-4-(бензиламіно)циклогексанолу, одержаного у попередній стадії, у дихлорметані додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (1,5 л), і до цієї двофазної системи повільно додавали бензилхлорформіат (358,2 г, 2,1 моль) при 0°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще однієї години, потім органічну фазу відділяли і упарювали. Після концентрування твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30% етилацетат у гексані) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку у вигляді безбарвної рідини (400 г, 1,18 моль, 59% вихід для двох стадій). Обидві стадії повторювали з одержанням загальної кількості 800 г бензил бензил((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)карбамату.

Бензил бензил((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил)карбамат. До розчину бензил бензил((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)карбамату (400 г, 1,18 моль) у хлороформі (2 л) додавали 50% водний розчин фторборної кислоти (20 мл) і струмінь діазотрифторетану (свіжоодержаний шляхом змішування гідрохлориду трифторетанаміну (1,6 кг, 11,8 моль) і NaNO_2 (814 г, 11,8 моль) у воді (3 л) і потім барботування у реакційний розчин вище). Реакційну суміш контролювали ТШХ і після завершення додавали насичений водний розчин карбонату калію (300 мл). Шар хлороформу відділяли, концентрували при зниженому тиску і очищали колонковою хроматографією (0-10% етилацетат у гексані) з одержанням бензил бензил((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил)карбамату (192 г, 0,456 моль, 38% вихід). Цю реакцію повторювали з одержанням ще однієї партії бензил бензил((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил)карбамату (185 г, 0,439 моль).

(1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексанамін. До розчину бензил бензил((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил)карбамату (377 г, 0,89 моль) в етилацетаті (2 л) додавали 20% гідроксид паладію на вугіллі (50 г) і суміш перемішували в атмосфері водню при тиску 55 фунтів

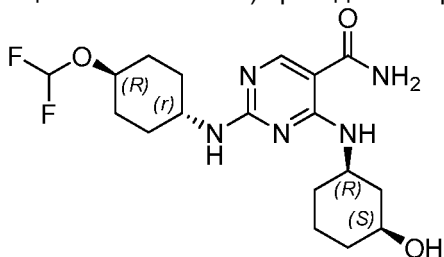
на кв.дюйм протягом 24 год. при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину розчиняли в 2 н хлористоводневій кислоті (1,5 л) і розчин промивали метил трет-бутил ефіром (300 мл × 5). Додавали твердий карбонат калію, доводячи рН вище 10. Продукт екстрагували у дихлорметані (500 мл × 5). Об'єднані органічні фази сушили і концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-30% метанол у дихлорметані) з одержанням (1 α ,4 α)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексанаміну (115 г, 0,584 моль, 66% вихід): ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 4,01 (кв, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 2,56-2,53 (м, 1H), 1,94-1,92 (м, 2H), 1,75-1,72 (м, 2H), 1,24-1,15 (м, 2H), 1,08-0,97 (м, 2H); МС (ESI) m/z 198,2 $[\text{M}+1]^+$.

Використовуючи проміжний продукт вище було показано, що речовина, одержана як ПІК 1, відповідає 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1 α ,4 α)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду, тоді як речовина, одержана як ПІК 2, відповідає 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1 α ,4S)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду.

ПІК 1: 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1 α ,4 α)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,90 (д, $J=6,25$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 1H), 6,91 (дд, $J=8,59, 2,73$ Гц, 1H), 4,60-4,76 (м, 1H), 4,02 (кв, $J=9,63$ Гц, 2H), 3,39-3,96 (м, 4H), 0,92-2,24 (м, 16H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн -76,47-72,01 (м, 3 F). МС (ESI) m/z 432,0 $[\text{M}+H]^+$.

ПІК 2: 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1 α ,4S)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,90 (д, $J=6,64$ Гц, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 6,79-7,50 (м, 2H), 4,64 (уш. с., 1H), 4,00-4,12 (м, 2H), 3,42 (д, $J=4,69$ Гц, 4H), 0,91-2,25 (м, 16H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн -73,63 (т, $J=9,47$ Гц, 3 F). МС (ESI) m/z 432,0 $[\text{M}+H]^+$.

Приклад 14: 2-((1 α ,4 α)-4-(Дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Метил 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (4,00 г, 19,32 ммоль) у ТГФ (85 мл) додавали ДІЕА (3,37 мл, 19,32 ммоль). Одержану суміш охолоджували до -78°C на бані сухий лід/ацетон. Додавали розчин (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (2,448 г, 21,25 ммоль; одержаний як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056(2004)) у 40 мл ТГФ на такому рівні, щоб температура залишалася -78°C. Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. Реакційну суміш потім концентрували досуха і розбавляли 200 мл етилацетату і 75 мл суміші 1:1 води і водного насиченого розчину бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар знову екстрагували 100 мл етилацетату. Об'єднані шари етилацетату промивали 50 мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке тверднуло при стоянні. Тверду речовину розтирали у порошок у діетиловому ефірі (5 мл), фільтрували, промивали діетиловим ефіром (5 мл) і сушили у вакуумі з одержанням метил 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксилату (3,7 г, 12,95 ммоль, 67% вихід), який використовували без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 286,0 $[\text{M}+1]^+$.

В. (1 α ,4 α)-4-(Дибензиламіно)циклогексанол. Гідрохлорид транс-4-аміноциклогексанолу (25 г, 217 ммоль) суспендували в ацетонітрилі (500 мл). До суспензії додавали бромід бензилу (54,2 мл, 456 ммоль) і карбонат калію (120 г, 868 ммоль), і одержану суміш енергійно перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтр ретельно промивали ацетонітрилом. Фільтрат концентрували з одержанням білої твердої речовини. Сиру тверду речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60% етилацетат у гексані). Очищені фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням (1 α ,4 α)-4-(дибензиламіно)циклогексанолу (25 г, 85 ммоль, 39,0% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,26-7,36 (м, 8H),

7,16-7,22 (м, 2H), 4,43 (д, J=4,69 Гц, 1H), 3,55 (с, 4H), 3,27-3,33 (м, 1H), 2,28-2,40 (м, 1H), 1,69-1,88 (м, 4H), 1,40 (квд, J=12,56, 2,93 Гц, 2H), 0,89-1,05 (м, 2H); МС (ESI) m/z 296,3 [M+1]⁺.

С. (1r,4r)-N,N-дибензил-4-(дифторметокси)циклогексанамін. (1r,4r)-4-

(Дибензиламіно)циклогексанол (5 г, 16,93 ммоль) і йодид міді (І) (0,645 г, 3,39 ммоль) розчиняли у 170 мл ацетонітрилу і нагрівали до 45°C в атмосфері азоту. До цієї суміші додавали розчин 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)оцтової кислоти (3,50 мл, 33,9 ммоль) у 30 мл ацетонітрилу протягом 10 хв. Після завершення додавання суміш перемішували при 45°C в атмосфері азоту протягом 1 год. Потім через 10 хвилин додавали додаткову порцію реагенту 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)оцтової кислоти (2,86 мл, 27,7 ммоль) у 30 мл ацетонітрилі. Реакційну суміш перемішували протягом додаткової 1 години при 45°C в атмосфері азоту. Леткі компоненти потім видаляли упарюванням і твердий залишок розбавляли 175 мл етилацетату і 75 мл суміші 1:1 води і насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Одержану двофазну суміш, що містить тверді речовини, фільтрували через синтеровану скляну ліжку Бюхнера. Шари фільтрату розділяли і водний шар екстрагували 50 мл етилацетату. Об'єднані шари етилацетату промивали 50 мл суміші 1:1 насиченого хлориду натрію і води, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла. Сире масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30% етилацетат у гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням (1r,4r)-N,N-дибензил-4-(дифторметокси)циклогексанаміну (3,12 г, 9,03 ммоль, 53,4% вихід) у вигляді масла, яке тверднуло до не зовсім білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,26-7,38 (м, 8H), 7,17-7,23 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 3,97 (т, J=4,49 Гц, 1H), 3,57 (с, 4H), 2,36-2,47 (м, 1H), 1,98 (д, J=10,54 Гц, 2H), 1,83 (д, J=12,10 Гц, 2H), 1,49 (д, J=12,89 Гц, 2H), 1,22 (д, J=12,49 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн -79,28 (д, J=73,00 Гц, 2 F). МС (ESI) m/z 346,1 [M+1]⁺.

Д. (1r,4r)-4-(Дифторметокси)циклогексанамін. (1r,4r)-N,N-Дибензил-4-

(дифторметокси)циклогексанамін (1,6 г, 4,63 ммоль) розчиняли в етанолі (23 мл) у шейкерній колбі Парра і додавали 20 мас.% гідроксиду паладію на вугіллі (0,650 г, 0,926 ммоль). Контейнер розряджали, вміщували на шейкерний апарат Парра і трусили в атмосфері водню під тиском 50 фунтів на кв.дюйм протягом ночі. Видаляли гідроксид паладію шляхом фільтрації через заздалегідь зволожений (етанолом) шар целіту. Фільтр ретельно промивали етанолом. Фільтрат концентрували до масла, яке розчиняли у 100 мл етилацетату, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке тверднуло, з одержанням (1R,4R)-4-(дифторметокси)циклогексанаміну (0,621 г, 3,76 ммоль, 81% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 6,46-6,93 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 2,52-2,59 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 2H), 1,68-1,79 (м, 2H), 1,29-1,43 (м, 2H), 1,01-1,14 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн -78,93 (д, J=91,00 Гц, 2 F). МС (ESI) m/z 166,2 [M+1]⁺.

Е. Метил 2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксилат. До суміші, що перемішується, метил 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксилату (300 мг, 1,050 ммоль) і (1r,4r)-4-(дифторметокси)циклогексанаміну (260 мг, 1,575 ммоль) у DMSO (5 мл) додавали ДІЕА (0,550 мл, 3,15 ммоль). Одержану суміш перемішували при 70°C протягом 1 год. Сиру реакційну суміш концентрували і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60% етилацетат у гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням метил 2-((1r,4R)-4-(дифтор-метокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксилату (165 мг, 0,398 ммоль, 37,9% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,37-8,49 (м, 1H), 8,06 (д, J=7,42 Гц, 1H), 7,22-7,55 (м, 1H), 6,49-6,94 (м, 1H), 4,67-4,76 (м, 1H), 3,75-4,10 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,43-3,69 (м, 2H), 1,63-2,24 (м, 8H), 1,08-1,54 (м, 8H). МС (ESI) m/z 415,5 [M+1]⁺.

Ф. 2-((1r,4R)-4-(Дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-

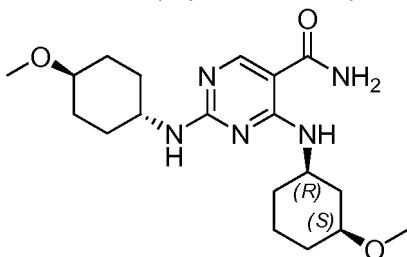
циклогексиламіно)піримідин-5-карбонова кислота. До розчину, що перемішується, метил 2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксилату (170 мг, 0,410 ммоль) у метанолі (10 мл) однією порцією додавали водний розчин гідроксиду натрію (1 М, 3,075 мл, 3,075 ммоль). Одержану суміш залишали перемішуватися при 50°C протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували для видалення метанолу, розбавляли додатковою порцією води (10 мл) і повільно додавали водний розчин лимонної кислоти (2 М, 4,10 мл, 8,20 ммоль). Одержаний осад перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., фільтрували і тверді речовини потім ретельно промивали водою. Тверді речовини сушили у вакуумі з одержанням 2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонової кислоти (117 мг, 0,292 ммоль, 71,2% вихід) у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 401,5 [M+1]⁺.

Г. 2-((1R,4R)-4-(Дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 2-((1R,4R)-4-(дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонової кислоти (117 мг, 0,292 ммоль) і HATU (167 мг, 0,438 ммоль) у ДМФ (2 мл) додавали

5 хлорид амонію (78 мг, 1,461 ммоль) і DIEA (0,255 мл, 1,461 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували для видалення летких компонентів і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-90% етилацетат (що містить 10% метанол, насичений аміаком) у гексані). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-((1R,4R)-4-(дифторметокси)циклогексиламіно)-4-

10 ((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (35,3 мг, 0,088 ммоль, 30,2% вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,90 (д, J=6,64 Гц, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 6,50-7,14 (м, 2H), 4,64 (уш. с., 1H), 3,42-4,11 (м, 4H), 0,87-2,23 (м, 16H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн -78,98 (д, J=110,82 Гц, 2 F). МС (ESI) m/z 400,5 [M+1]⁺.

Приклад 15: 4-((1R,3S)-3-Метоксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогексилкарбамат. До розчину, що перемішується, (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (1,0 г, 8,68 ммоль; одержаний як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) у діоксані (8,04 мл) додавали ди-трет-бутил-дикарбонат (2,369 г, 10,85 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували, додавали хлорид натрію (0,507 г, 8,68 ммоль) і одержаний розчин розбавляли водою (20 мл) і гексаном (20 мл). Суспензію енергійно перемішували протягом 20 хвилин, потім фільтрували і тверді речовини промивали гексаном і сушили у вакуумі з одержанням трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогексил-карбамату (1,7836 г, 8,28 ммоль, 95% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 6,74 (д, J=8,20 Гц, 1H), 4,58 (д, J=4,29 Гц, 1H), 3,35-3,43 (м, 1H), 3,11-3,27 (м, 1H), 1,90 (д, J=11,32 Гц, 1H), 1,68-1,78 (м, 1H), 1,63 (д, J=3,12 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 0,87-1,23 (м, 4H); МС (ESI) m/z 216,3 [M+1]⁺.

20

25

В. Трет-бутил (1R,3S)-3-метоксициклогексилкарбамат. До розчину трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогексилкарбамату (1,78 г, 8,27 ммоль) у безводному ТГФ (8 мл) порціями додавали гідрид натрію (0,230 г, 9,09 ммоль) в атмосфері азоту при 0°C. Суміш нагрівали при кімнатній температурі і перемішували протягом 30 хв. Розчин йодметану (0,824 мл, 13,23 ммоль) у безводному ТГФ (4 мл) по краплях додавали до суміші при 0°C і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Сиру суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50% етилацетат у гексані). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням трет-бутил (1R,3S)-3-метоксициклогексилкарбамату (1,0686 г, 4,66 ммоль, 56,4% вихід) у вигляді білої твердої речовини; МС (ESI) m/z 230,5 [M+1]⁺.

30

35

40

С. (1R,3S)-3-Метоксициклогексанамін трифторацетат. До розчину трет-бутил (1R,3S)-3-метоксициклогексилкарбамату (1,0686 г, 4,66 ммоль) у безводному ДХМ (18,64 мл) додавали ТФО (3,59 мл, 46,6 ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після того як розчинники видаляли у вакуумі, одержану тверду речовину розтирали у порошок з етиловим ефіром (2×50 мл) з одержанням трифторацетату (1R,3S)-3-метоксициклогексанаміну (1,133 г, 4,66 ммоль, 100% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт використовували без подальшого очищення у наступній стадії.

45

Д. Етил 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. До розчину, що перемішується, етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1,084 г, 4,66 ммоль) і трифторацетату (1R,3S)-3-метоксициклогексанаміну (1,133 г, 4,66 ммоль) в етанолі (18,63 мл) додавали DIEA (2,434 мл, 13,97 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 17 год. Реакційну суміш охолоджували, охолоджували при кімнатній температурі і концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-25%

50

етилацетат у гексані), з одержанням етил 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1,4284 г, 4,39 ммоль, 94% вихід) у вигляді прозорого масла. МС (ESI) m/z 326,2 $[M+1]^+$.

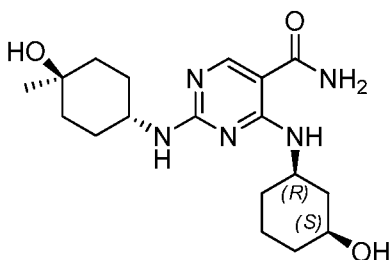
Е. 4-((1R,3S)-3-Метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. До розчину, що перемішується, етил 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1,4284 г, 4,39 ммоль) в етанолі (12,54 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (1 н, 8,78 мл, 8,78 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, розбавляли водою (50 мл) і потім нейтралізували при перемішуванні з водним розчином лимонної кислоти (2 М, 5,49 мл, 10,97 ммоль). Залишок фільтрували, потім промивали водою (2×50 мл) і сушили з одержанням 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (1,1679 г, 3,93 ммоль, 89% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 13,22 (с, 1H), 8,65 (д, $J=7,03$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 4,07-4,24 (м, 1H), 3,29-3,33 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,15 (д, $J=12,10$ Гц, 1H), 1,63-1,88 (м, 3H), 1,21-1,48 (м, 4H); МС (ESI) m/z 298,1 $[M+1]^+$.

Ф. 4-((1R,3S)-3-Метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3S)-3-Метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонову кислоту (1,1662 г, 3,92 ммоль) і НАТУ (2,237 г, 5,88 ммоль) перемішували у ДМФ (7,84 мл) протягом 5 хв. при кімнатній температурі, потім при перемішуванні додавали хлорид амонію (1,049 г, 19,61 ммоль) і ДІЕА (3,42 мл, 19,61 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш виливали у воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишкову кількість ДМФ видаляли, суспендуючи маслянисту тверду речовину у 100 мл води і 100 мл гексану. Двофазну суспензію енергійно перемішували протягом 30 хв., фільтрували і промивали гексаном з одержанням 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (1,1081 г, 3,74 ммоль, 95% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 397,2 $[M+1]^+$.

Г. 4-((1R,3S)-3-Метоксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (1,1081 г, 3,74 ммоль) у ДХМ (18,69 мл) і ацетону (18,69 мл) при кімнатній температурі додавали мСРВА (1,676 г, 7,48 ммоль) п'ятьма партіями протягом 2 хв. і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До сирової реакційної суміші додавали 10% водний розчин тіосульфату натрію (35 мл) і суміш перемішували протягом 5 хв. перед упарюванням летких розчинників. Речовину розділяли між етилацетатом і водою, і органічний шар потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари потім промивали етилацетатом (3х), органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і конденсували. Після сушіння у високому вакуумі одержували 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (0,9887 г, 3,01 ммоль, 81% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 329,3 $[M+1]^+$.

Н. 4-((1R,3S)-3-Метоксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (0,3 г, 0,914 ммоль) і (1R,4R)-4-метоксициклогексанаміну (0,236 г, 1,827 ммоль) у ДМСО (0,914 мл) додавали ДІЕА (0,637 мл, 3,65 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 17 год. Сиру реакційну суміш концентрували і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% метанол в етилацетаті). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,155 г, 0,411 ммоль, 44,9% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,95 (д, $J=7,42$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,01-7,17 (м, 1H), 6,76-6,88 (м, 1H), 3,51-4,07 (м, 2H), 2,97-3,29 (м, 8H), 1,63-2,42 (м, 8H), 0,98-1,39 (м, 9H); МС (ESI) m/z 378,4 $[M+1]^+$.

Приклад 16: 2-((1R,4R)-4-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



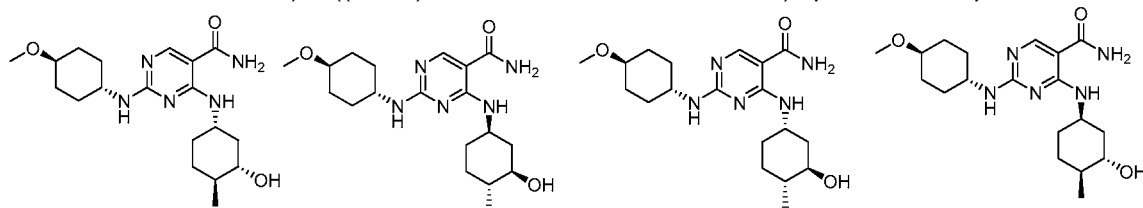
А. Гідрохлорид (1*r*,4*r*)-4-Аміно-1-метилциклогексанолу. Розчин (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламіно)-1-метилциклогексанолу (15,3 г, 49,4 ммоль; одержаний як описано у публікації міжнародної заявки на патент РСТ WO2010/027500) у метанолі (137 мл) і етилацетаті (137 мл) у 500 мл-ій посудині Парра дегазували шляхом барботування азоту через розчин протягом 5 хв. До розчину додавали гідроксид паладію на вугіллі (6,94 г, 4,94 ммоль) і посудину вміщували на шейкер Парра на 6 днів при 3 атмосферах водню. Посудину видаляли з шейкера Парра і суспензію потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували, твердий залишок розчиняли у 50 мл метанолу, підкислювали водним розчином хлористоводневої кислоти (6 М, 9,06 мл, 54,4 ммоль) і концентрували з одержанням гідрохлориду (1*r*,4*r*)-4-аміно-1-метилциклогексанолу (8,31 г, 50,2 ммоль, 101% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення у наступній стадії.

В. Трет-бутил (1*r*,4*r*)-4-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат. До розчину, що перемішується, гідрохлориду (1*r*,4*r*)-4-аміно-1-метилциклогексанолу (8,31 г, 50,2 ммоль) у водному розчині гідроксиду натрію (1 н, 100 мл, 100 ммоль) додавали ди-трет-бутилкарбонат (13,68 г, 62,7 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% етилацетат у гексані). Фракції продукту об'єднували і концентрували. Речовина містила ~50% цільового продукту, як показано за допомогою РХ-МС, тому речовину повторно двічі очищали на силікагелі, використовуючи 0-50% етилацетат у гексані як рухому фазу. Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням трет-бутил (1*r*,4*r*)-4-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату (2,2 г, 9,59 ммоль, 19,13% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 230,5 $[M+1]^+$.

С. Трифторацетат (1*r*,4*r*)-4-аміно-1-метилциклогексанолу. До розчину, що перемішується, трет-бутил (1*r*,4*r*)-4-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату (2,04 г, 8,90 ммоль) у ДХМ (44 мл) додавали ТФО (13,71 мл, 178 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 22 год. Реакційну суміш концентрували, твердий залишок двічі розтирали у порошок з етиловим ефіром з одержанням трифторацетату (1*r*,4*r*)-4-аміно-1-метилциклогексанолу (2,106 г, 8,66 ммоль, 97% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,73 (уш. с., 3H), 4,39 (уш. с., 1H), 3,05 (д, $J=3,51$ Гц, 1H), 1,27-1,97 (м, 8H), 1,11 (с, 3H); МС (ESI) m/z 130,2 $[M+1]^+$.

Д. 2-((1*r*,4*R*)-4-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-4-((1*R*,3*S*)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-((1*R*,3*S*)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (0,432 г, 1,374 ммоль; синтез описаний у даному описі) і трифторацетат (1*r*,4*r*)-4-аміно-1-метилциклогексанолу (0,435 г, 1,786 ммоль) у діоксані (2,75 мл) додавали ДІЕА (0,718 мл, 4,12 ммоль) і одержаний розчин перемішували при 110°C протягом 23 год. Сиру реакційну суміш концентрували і твердий залишок очищали ВЕРХ (20-100% метанол у воді). Фракції продукту об'єднували, концентрували і твердий залишок розтирали у порошок з ацетонітрилом. Одержаний осад збирали з одержанням 2-((1*r*,4*R*)-4-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-4-((1*R*,3*S*)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,0483 г, 0,133 ммоль, 9,67% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,91 (д, $J=6,64$ Гц, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 6,56-7,26 (м, 1H), 3,39-4,78 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 0,66-2,25 (м, 19H); МС (ESI) m/z 364,5 $[M+1]^+$.

Приклад 17: 4-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 4-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід; 4-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-((1*s*,4*s*)-4-Гідрокси-4-метилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діон. До розчину, що перемішується, (1*s*,4*s*)-4-аміно-1-метилциклогексанолу (10 г, 77 ммоль; одержаного як описано у публікації міжнародної заявки на патент РСТ WO2010/027500) і карбонату калію (18,72 г, 135 ммоль) у воді (155 мл) при 0°C додавали N-карбетоксифталід (18,66 г, 85 ммоль) і розчин

перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Дрібнодисперсну суспензію фільтрували, ще раз суспендували у 100 мл води і знову фільтрували з одержанням 2-((1s,4s)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (11,413 г, 44,0 ммоль, 56,9% вихід) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,79-7,88 (м, 4H), 4,11 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,44-2,49 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 2H), 1,33-1,47 (м, 4H), 1,13 (с, 3H); МС (ESI) m/z 260,5 [M+1]⁺.

В. 2-(4-Метилциклогекс-3-еніл)ізоіндолін-1,3-діон. 2-((1s,4s)-4-Гідрокси-4-метилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діон (4,6568 г, 17,96 ммоль) і гідросульфат калію (4,89 г, 35,9 ммоль) об'єднували і нагрівали до 140°C протягом 20 хв. Реакції не спостерігалось, тому додавали воду (11,22 мл) і сірчану кислоту (7,66 мл, 144 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 2 год. Сирю суспензію охолоджували при кімнатній температурі і виливали у 200 мл дробленого льоду/води, енергійно перемішували протягом 30 хв., потім фільтрували з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. Білу тверду речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% етилацетат у гексані) і фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-(4-метилциклогекс-3-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (3,33 г, 13,80 ммоль, 77% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 242,0 [M+1]⁺.

С. 4-Метилциклогекс-3-енамін. До суспензії, що перемішується, 2-(4-метилциклогекс-3-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (5,24 г, 21,72 ммоль) у метанолі (163 мл) і ДХМ (54,3 мл) додавали гідразин гідрат (3,69 мл, 76 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 15 год. До сирій суспензії додавали 400 мл води і суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім екстрагували ДХМ (4×400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, потім концентрували з одержанням 4-метилциклогекс-3-енаміну (2,415 г, 21,72 ммоль, 100% вихід) у вигляді світло-жовтого масла. МС (ESI) m/z 112,2 [M+1]⁺.

Д. Трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамат. До розчину, що перемішується, 4-метилциклогекс-3-енаміну (2,415 г, 21,72 ммоль) і ТЕА (3,33 мл, 23,89 ммоль) у ДХМ (43,4 мл) при 0°C додавали ди-трет-бутил-дикарбонат (7,11 г, 32,6 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Сирю реакційну суміш концентрували, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% етилацетат у гексані). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамату (1,65 г, 7,81 ммоль, 36,0% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 6,72 (д, J=7,42 Гц, 1H), 5,26 (уш. с., 1H), 3,35-3,49 (м, 1H), 1,66-2,22 (м, 5H), 1,60 (с, 3H), 1,38 (с, 10H); МС (ESI) m/z 212,4 [M+1]⁺.

Е. Трет-бутил 3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат. До розчину, що перемішується, трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамату (1,5844 г, 7,50 ммоль) у ТГФ (94 мл) при 0°C додавали 1М комплекс боран ТГФ (33,7 мл, 33,7 ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 1 год. і потім при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш дуже повільно гасили водою (40,5 мл, 2249 ммоль), розбавляли етанолом (39,8 мл, 682 ммоль) і підкислювали водним розчином гідроксиду натрію (5 н, 37,5 мл, 187 ммоль). До двофазної суміші, що перемішується, повільно додавали перекис водню (38,3 мл, 375 ммоль) і одержану суміш нагрівали до 45°C протягом 20 год. Сирю реакційну суміш гасили насиченим водним розчином сульфату натрію (70 мл) і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% етилацетат у гексані). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням суміші чотирьох ізомерів трет-бутил 3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату (транс розташування 3-гідрокси і 4-метильної груп) (0,9608 г, 4,19 ммоль, 55,9% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 6,60-6,85 (м, 1H), 4,29-4,58 (м, 1H), 3,35-3,80 (м, 1H), 2,81-3,28 (м, 1H), 1,20-1,96 (м, 14H), 0,79-1,14 (м, 5H); МС (ESI) m/z 230,5 [M+1]⁺.

Ф. Гідрохлорид 5-аміно-(транс)-2-метилциклогексанолу. До метанолу (10,47 мл), що енергійно перемішується, при 0°C додавали ацетилхлорид (0,893 мл, 12,57 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв., потім додавали трет-бутил 3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат (0,9608 г, 4,19 ммоль) і перемішування продовжували протягом 22 год. при кімнатній температурі. Сирю реакційну суміш концентрували і твердий залишок розтирали у порошок з етиловим ефіром (2×50 мл) з одержанням гідрохлориду 5-аміно-(транс)-2-метилциклогексанолу (0,694 г, 4,19 ммоль, 100% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 112,2 [M+1]⁺.

Г. 2-(Транс-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (1,24 г, 4,18 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (12,30 мл) при 0°C порціями додавали mCPBA (0,938 г, 4,18 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год., при цьому забезпечуючи повільне підвищення температури до кімнатної. Реакційну суміш розбавляли

водою (120 мл), перемішували протягом 10 хв. і одержані тверді речовини видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат концентрували у вакуумі при менш ніж 30°C з одержанням 2-((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (1,307 г, 4,18 ммоль, 100% вихід) у вигляді білої суспензії в NMP (~10 мл). Цю сиру суспензію використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 313,5 $[M+1]^+$.

Н. 4-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід, 4-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До сирій реакційної суміші (2-((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (1,31 г, 4,19 ммоль) в NMP (10 мл) додавали сирий гідрохлорид 5-аміно-(транс)-2-метилциклогексанолу (0,695 г, 4,19 ммоль) у вигляді розчину в NMP (15,00 мл). До суспензії додавали ДІЕА (3,65 мл, 20,97 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 46 год. NMP видаляли упарюванням при 70°C, твердий залишок розбавляли ДХМ і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15% метанол у ДХМ). Фракції продукту об'єднували, концентрували, а потім повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% метанол у ДХМ). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням суміші чотирьох продуктів (два діастереомери і їх відповідні енантіомери (1,665 г). ЯМР суміші: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 8,35 (д, $J=5,45$ Гц, 1H), 4,50-4,71 (м, 1H), 4,34 (уш. с., 1H), 3,53-3,69 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,03-3,19 (м, 2H), 1,77-2,09 (м, 5H), 1,65 (уш. с., 1H), 1,07-1,39 (м, 13H), 0,94 (д, $J=6,49$ Гц, 3H); МС (ESI) m/z 378,0 $[M+1]^+$. Сиру речовину відділяли хіральною SFC, використовуючи колонку AD-H, з одержанням 4 сполук, позначених як ПІК 1-ПІК 4, де ПІК 1 є першою елююваною сполукою і ПІК 4 є останньою елююваною сполукою. Стереохімію піків 1-4 визначали способами, відомими фахівцям у даній галузі.

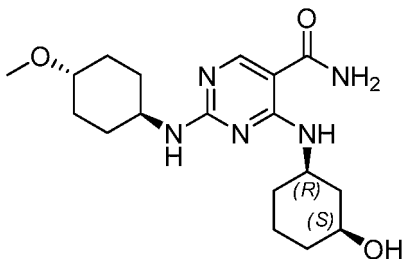
ПІК 1: 4-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 0,3482 г, 0,922 ммоль, 22% вихід. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 8,88 (д, $J=6,64$ Гц, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 7,07 (д, $J=7,03$ Гц, 1H), 4,58 (д, $J=5,08$ Гц, 1H), 4,10 (кв, $J=5,08$ Гц, 1H), 3,51-3,92 (м, 1H), 3,44 (дд, $J=7,03$, 5,08 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,17 (д, $J=5,47$ Гц, 3H), 3,09 (уш. с., 1H), 2,98 (уш. с., 1H), 2,55 (д, $J=7,03$ Гц, 1H), 1,77-2,23 (м, 5H), 1,66 (д, $J=12,49$ Гц, 1H), 1,04-1,35 (м, 6H), 0,94 (д, $J=5,86$ Гц, 3H).

ПІК 2: 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 0,4146 г, 1,098 ммоль, 26,2% вихід. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 8,88 (д, $J=6,25$ Гц, 1H), 8,34 (уш. с., 1H), 7,07 (д, $J=7,03$ Гц, 1H), 4,57 (уш. с., 1H), 4,11 (уш. с., 1H), 3,50-3,67 (м, 1H), 3,23 (с, 2H), 3,17 (уш. с., 2H), 3,03-3,13 (м, 1H), 2,94-3,02 (м, 1H), 2,89 (кв, $J=7,16$ Гц, 4H), 1,60-2,22 (м, 4H), 0,87-1,37 (м, 13H).

ПІК 3: 4-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 0,3145 г, 0,833 ммоль, 19,9% вихід. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 9,25 (д, $J=7,42$ Гц, 1H), 8,35 (уш. с., 1H), 7,05 (д, $J=6,64$ Гц, 1H), 6,76-6,92 (м, 1H), 4,53 (д, $J=3,90$ Гц, 1H), 4,32 (уш. с., 1H), 4,03-4,17 (м, 1H), 3,52-3,84 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,13-3,26 (м, 4H), 3,00-3,12 (м, 1H), 1,77-2,12 (м, 5H), 1,10-1,69 (м, 9H), 0,94 (д, $J=6,64$ Гц, 3H).

ПІК 4: 4-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 0,4715 г, 1,249 ммоль, 29,8% вихід. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 9,46-9,75 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 4,57 (уш. с., 1H), 4,35 (уш. с., 1H), 3,60-3,79 (м, 1H), 3,23 (с, 4H), 3,00-3,15 (м, 1H), 2,87-2,99 (м, 1H), 1,75-2,06 (м, 5H), 1,06-1,73 (м, 11H), 0,94 (д, $J=6,25$ Гц, 3H).

Приклад 18: 4-((1*R*,3*S*)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1*r*,4*R*)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-Циклогекс-2-еніл-ізоіндол-1,3-діон. До розчину 3-бромциклогексену (500 г, 3,12 ммоль) у ДМФ (2000 мл) додавали фталімід калію (580 г, 3,12 ммоль) і реакційну суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 30 год. Реакційну суміш розбавляли водою (1000 мл), екстрагували етилацетатом (3 рази) і об'єднані органічні шари концентрували з одержанням 2-циклогекс-2-еніл-ізоіндол-1,3-діону (520 г, 2,30 моль) у вигляді сірої твердої речовини.

В. 2-(2-Бром-3-гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діон. 2-Циклогекс-2-еніл-ізоіндол-1,3-діон (520 г, 2,30 моль) і N-бромсукцинімід (416 г, 2,35 моль) перемішували у співрозчиннику хлороформі (3000 мл) і етанолі (120 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Коли ВЕРХ показала витрату початкової речовини, реакційну суміш концентрували з одержанням твердого залишку, який розбавляли розчином гідрохлориду (450 мл, 2,0 моль) і ТГФ (2000 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт промивали етанолом (2 рази) з одержанням 2-(2-бром-3-гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діону (400 г, 1,23 моль) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ч/млн 7,87 (м, 4H), 4,70 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,53 (м, 2H).

С. 2-(3-Гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діон. До перемішаного розчину 2-(2-бром-3-гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діону (400 г, 1,23 моль) і 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (20 г) у толуолі (4000 мл) і метанолі (400 мл) додавали три-н-бутилолово гідрид (430 г, 1,48 моль), і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт промивали петролейним ефіром і етилацетатом (1:1) з одержанням 2-(3-гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діону (240 г, 0,98 моль) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ч/млн 7,82 (м, 4H), 4,16 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,98 (д, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,68 (т, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,31 (м, 1H).

Д. (1S,3R)-2-(3-Гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діон і (1R,3S) 3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)циклогексильовий ефір оцтової кислоти. Розчин 2-(3-гідроксициклогексил)ізоіндол-1,3-діону (240 г, 0,98 моль) і ліпази В (87 г) у ТГФ (3000 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1~2 год. Потім до розчину додавали вініловий ефір оцтової кислоти (252 г, 2,88 моль) і реакційну суміш перемішували при кімн.темпер. протягом 3~5 год. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищали на силікагелі (елюючи петролейним ефіром/етилацетатом = 10:1) з одержанням (1S,3R)-2-(3-гідроксицикло-гексил)ізоіндол-1,3-діону ($R_f=0,6$, петролейний ефір/етилацетат = 3/1, 90 г, 0,37 моль, вихід: 39%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ч/млн 7,82 (м, 4H), 4,16 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,31 (м, 1H).

(1R,3S) 3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)циклогексильовий ефір оцтової кислоти ($R_f=0,2$, петролейний ефір/етилацетат = 3/1, 110 г, 0,38 моль, вихід: 39%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ч/млн 7,83 (м, 4H), 4,78 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 2,33 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,07 (м, 5H), 1,95 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,46 (м, 1H).

Е. (1S,3R)-3-Аміноциклогексанол. До розчину (1S,3R)-2-(3-гідроксицикло-гексил)ізоіндол-1,3-діону (90 г, 0,37 моль) в етанолі (1500 мл) додавали гідразин (90 г, 1,8 моль) і реакційний розчин перемішували при 100°C протягом 3 год. Реакційний розчин фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (25 г, 0,21 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ ч/млн 3,54 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,32 (м, 1H), 1,06 (м, 2H).

Ф. Етил 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. До розчину, що перемішується, етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (4,38 г, 18,82 ммоль) і (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (2,276 г, 19,76 ммоль) в етанолі (75 мл) додавали ДІЕА (4,93 мл, 28,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 2 год., охолоджували і концентрували, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-100% етилацетат/гексан). Фракцію цільового продукту об'єднували і концентрували з одержанням етил 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (5 г, 16,06 ммоль, 85% вихід) у вигляді білої піни. МС (ESI) m/z 312,1 $[\text{M}+1]^+$.

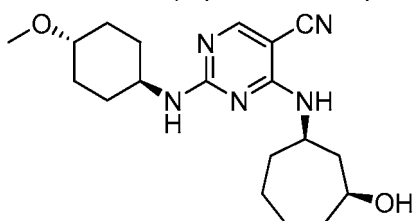
Г. 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. До розчину, що перемішується, етил 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (5 г, 16,06 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали 2М гідроксид натрію (20 мл, 40,0 ммоль). Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували, додаючи насичену лимонну кислоту. Одержаний осад фільтрували і сушили з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (4,5 г, 15,88 ммоль, 99% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 13,21 (уш. с., 1 H), 8,44-8,54 (м, 2 H), 4,74 (д, $J=3,90$ Гц, 1 H), 3,97-4,12 (м, 1 H), 3,56 (д, $J=3,12$ Гц, 1 H), 2,46 (с, 3 H), 2,05-2,16 (м, 1 H), 1,84 (д, $J=10,15$ Гц, 1 H), 1,65-1,80 (м, 2 H), 1,11-1,36 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 284,1 $[\text{M}+1]^+$.

Н. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонову кислоту (4,5 г, 15,88 ммоль) і НАТУ (9,06 г, 23,82 ммоль) розчиняли у ДМФ (75 мл) і перемішували протягом 5 хв. при кімнатній температурі перед додаванням хлориду амонію (4,25 г, 79 ммоль) і ДІЕА (13,87 мл, 79 ммоль). Реакційна суміш ставала жовтою при додаванні основи. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали один раз насиченим сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (4,19 г, 14,84 ммоль, вихід 93%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 283,2 $[M+1]^+$.

І. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (302 мг, 1,070 ммоль) у ДХМ (10 мл) і ацетоні (10 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (479 мг, 2,139 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Сиру реакційну суміш гасили, додаючи 10 мл 10% розчину тіосульфату натрію, перемішували протягом 5 хвилин, потім розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію і насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (259 мг, 0,824 ммоль, 77% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 315,2 $[M+1]^+$.

Ј. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (0,178 г, 0,566 ммоль) і (1r,4r)-4-метоксициклогексанаміну (0,146 г, 1,132 ммоль) у ДМСО (1,132 мл) додавали ДІЕА (0,395 мл, 2,265 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 17 год. Сиру реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15% метанол/етилацетат). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,08 г, 0,220 ммоль, 38,9% вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ ч/млн 8,29 (с, 1H), 3,99-4,04 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,50-3,63 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,24 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 1,92-2,12 (м, 6H), 1,83-1,87 (м, 1H), 1,19-1,41(м, 8H). МС (ESI) m/z 364,6 $[M+1]^+$.

Приклад 19: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



А. 4-Хлор-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. (1r,4r)-4-Метоксициклогексанамін (6,37 г, 49,3 ммоль), 2,4-дихлорпіримідин-5-карбонітрил (6 г, 34,5 ммоль) і ДІЕА (9,03 мл, 51,7 ммоль) перемішували у ТГФ (180 мл) при -10°C (баня сіль/лід) і перемішували при тій самій температурі протягом 5 год. Реакційну суміш перемішували ще протягом ночі, при цьому температура повільно підіймалася до кімнатної. Аналіз реакційної суміші за допомогою РХ/МС показав утворення продуктів зі співвідношенням близько 3:7. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Агент для сушіння видаляли шляхом фільтрації і розчин концентрували. Одержану сиру суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-20% етилацетат у гексані) з одержанням 4-хлор-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (5,79 г, 21,71 ммоль, 62,9% вихід; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ ч/млн 8,74 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), 8,60-8,72 (м, 1 H), 3,58-3,80 (м, 1 H), 3,18 (д, $J=2,0$ Гц, 3 H), 2,97-3,12 (м, 1 H), 1,96 (д, $J=10,9$ Гц, 2 H), 1,83 (д, $J=10,5$ Гц, 2 H), 1,21-1,39 (м, 2 H), 1,06-1,22 (м, 2 H); МС (ES) m/z 267,2 $[M+1]^+$) у вигляді білої твердої речовини і 2-хлор-4-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (2,5 г, 9,37 ммоль, 27,2% вихід; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ ч/млн 8,50 (с, 1 H), 8,31 (д, $J=7,8$ Гц, 1 H), 3,90 (дтд, $J=11,6, 7,6$,

4,1 Гц, 1 Н), 3,19 (с, 3 Н), 2,98-3,10 (м, 1 Н), 1,98 (д, J=10,5 Гц, 2 Н), 1,77 (д, J=11,3 Гц, 2 Н), 1,36-1,54 (м, 2 Н), 1,05-1,22 (м, 2 Н). МС (ES) m/z 267,1 [M+1]⁺ у вигляді білої твердої речовини.

Регіохімію розділених ізомерів підтверджували наведеними нижче експериментами:

4-Хлор-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (50 мг, 0,187 ммоль), діацетоксипаладій (42,1 мг, 0,187 ммоль) і форміат амонію (59,1 мг, 0,937 ммоль) у метанолі (1 мл) перемішували при 70°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і фільтрували через шар целіту. Одержаний розчин концентрували і піддавали флеш-хроматографії (0-15% метанол у ДХМ) з одержанням 2-((1R,4R)-4-метоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц; вимірювали при кімнатній температурі): δ ч/млн 8,66 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 8,59 (д, J=3,1 Гц, 1 Н), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 3,62-3,77 (м, 1 Н), 3,18 (с, 3 Н), 2,99-3,12 (м, 1 Н), 1,90-2,02 (м, 2 Н), 1,84 (д, J=10,5 Гц, 2 Н), 1,21-1,37 (м, 2 Н), 1,06-1,21 (м, 2 Н).

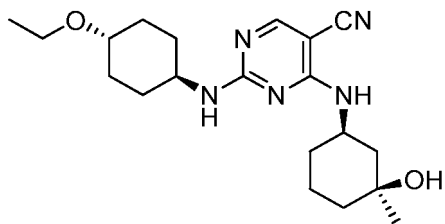
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц; вимірювали при 80°C): δ ч/млн 8,57 (уш. с., 1 Н), 7,91 (д, J=7,0 Гц, 1 Н), 3,68-3,85 (м, 1 Н), 3,05-3,16 (м, 1 Н), 3,02 (с, 3 Н), 1,92-2,05 (м, 2 Н), 1,87 (д, J=10,2 Гц, 2 Н), 1,26-1,41 (м, 2 Н), 1,11-1,26 (м, 2 Н).

Той самий метод, описаний вище, використовували для 2-хлор-4-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу з одержанням 4-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц; вимірювали при кімнатній температурі): δ ч/млн 8,56 (д, J=15,2 Гц, 1 Н), 7,74-7,91 (м, 1 Н), 3,86-4,11 (м, 2 Н), 3,19 (с, 3 Н), 3,12 (д, J=5,1 Гц, 1 Н), 1,92-2,04 (м, 2 Н), 1,78 (д, J=10,5 Гц, 2 Н), 1,35-1,52 (м, 2 Н), 1,05-1,18 (м, 2 Н). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц; виміряно при 80°C): δ ч/млн 8,53 (д, J=28,1 Гц, 1 Н), 7,47 (уш. с., 1 Н), 3,93-4,08 (м, 1 Н), 3,16 (д, J=5,5 Гц, 1 Н), 1,91-2,07 (м, 2 Н), 1,84 (д, J=10,5 Гц, 2 Н), 1,37-1,54 (м, 2 Н), 1,10-1,21 (м, 2 Н).

В. Гідрохлорид (1S,3R)-3-аміноциклогептанолу. До метанолу (60 мл), що енергійно перемішується, при 0°C додавали ацетилхлорид (5,11 мл, 72,0 ммоль) і одержану суміш залишали перемішуватися протягом 30 хв. Додавали трет-бутил (1R,3S)-3-гідроксициклогептилкарбамат (5500 мг, 23,98 ммоль; синтез описаний у даному описі) і одержану суміш потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до масла, яке розтирали з етиловим ефіром (100 мл) протягом ночі. Тверді речовини фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили при зниженому тиску протягом декількох годин з одержанням гідрохлориду (1S,3R)-3-аміноциклогептанолу (3780 мг, 22,82 ммоль, 95% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,85 (уш. с., 3 Н), 4,69 (д, J=7,42 Гц, 1 Н), 3,64 (т, J=8,79 Гц, 1 Н), 3,07-3,21 (м, 1 Н), 2,05 (д, J=12,89 Гц, 1 Н), 1,69-1,94 (м, 2 Н), 1,28-1,68 (м, 7 Н). МС (ESI) m/z 130,1 [M+1]⁺.

С. 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 4-хлор-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (200 мг, 0,750 ммоль) і гідрохлориду (1S,3R)-3-аміноциклогептанолу (186 мг, 1,125 ммоль) у ДМФ (4 мл) додавали ДІЕА (0,458 мл, 2,62 ммоль). Одержану суміш перемішували при 70°C протягом 4 год. і потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. ДМФ видаляли при зниженому тиску і тверду речовину, що залишилася, очищали, використовуючи хроматографію на силікагелі (0-50% етилацетат + 10% 7 н амоній у метанолі у гексані) з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (210 мг, 0,584 ммоль, 78% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,07-8,23 (м, 1 Н), 7,06-7,61 (м, 2 Н), 4,49-4,63 (м, 1 Н), 4,00-4,27 (м, 1 Н), 3,55-3,82 (м, 2 Н), 3,23 (с, 3 Н), 3,00-3,16 (м, 1 Н), 1,07-2,08 (м, 18 Н). МС (ESI) m/z 360,5 [M+1]⁺.

Приклад 20: 2-((1R,4R)-4-Етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



А. (1R,4R)-4-(третиламіно)циклогексанол. До охолодженого (0°C) розчину (1R,4R)-4-аміноциклогексанолу (10 г, 87 ммоль) у ДХМ (250 мл) і ТЕА (11,2 г, 112 ммоль) додавали тритил хлорид (24,2 г, 87 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Насичений водний бікарбонат натрію додавали до гашеної реакційної суміші і

водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрування і концентрування у вакуумі давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (50% етилацетат у ДХМ) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (24,8 г, 70 ммоль, 80% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 243,2 [M - 4-аміноциклогексанол]⁺.

В. (1r,4r)-4-Етоксид-N-третилциклогексанамін. До охолодженого (0°C) розчину (1r,4r)-4-(третиламіно)циклогексанолу (15,0 г, 42 ммоль) у ДМФ (100 мл) додавали гідрид натрію (3,4 г, 84 ммоль, 60% у мінеральному маслі) і етил йодид (7,2 г, 46 ммоль) при 0°C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Насичений водний розчин хлориду амонію додавали до гашеної реакційної суміші і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрування і концентрування у вакуумі давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% етилацетат у петролейному ефірі), з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (11,9 г, 31 ммоль, 79% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,56-7,54 (м, 6H), 7,27-7,20 (м, 6H), 7,18-7,14 (м, 3H), 3,42-3,38 (кв, 2H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,25-2,21 (м, 1H), 1,80-1,78 (м, 2H), 1,38 (с, 1H), 1,27-1,25 (м, 2H), 1,10 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,01-0,88 (м, 4H); МС (ESI) m/z 243,2 [M-4-етоксициклогексанамін]⁺.

С. (1r,4r)-4-Етоксидциклогексанамін. До охолодженого (0°C) розчину (1r,4r)-4-етоксид-N-третилциклогексанаміну (13,1 г, 34 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (18 мл) при 0°C. Одержана суміш була темно-червона. Додавали триетилсилан (5 мл) до знебарвлення одержаної суміші. Реакційну суміш перемішували при 0°C додаткові 15 хвилин. Після видалення всіх летких речовин у вакуумі, твердий залишок додатково сушили у високому вакуумі протягом 2 год. з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт розчиняли в етилацетаті і водному розчині гідрохлориду (150 мл, 0,25 моль/л). Органічний шар видаляли і водний шар двічі промивали етилацетатом. Концентрування водного шару у високому вакуумі давало сирі сіль гідрохлориду цільового аміну (6,1 г, 34 ммоль, 100% вихід) у вигляді білої твердої речовини, який використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 144,0 [M+H]⁺.

Д. 4-Хлор-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексаламіно)піримідин-5-карбонітрил. До охолодженого (-60°C) розчину (1r,4r)-4-етоксициклогексаламіну (6,82 г, 37,9 ммоль) і 2,4-дихлорпіримідин-5-карбонітрилу (6 г, 34,5 ммоль) у ТГФ (115 мл) по краплях додавали ДІЕА (15,02 мл, 86 ммоль). Одержану суміш перемішували при -60°C протягом 1 год. і потім залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Одержану суміш концентрували і твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (14% етилацетат у петролейному ефірі). Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-хлор-4-((1r,4r)-4-етоксициклогексаламіно)піримідин-5-карбонітрилу (3,33 г, 11,86 ммоль, 34,4% вихід) і 4-хлор-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексаламіно)піримідин-5-карбонітрилу (5,5 г, 19,59 ммоль, 56,8% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,62-8,87 (м, 2 H), 3,61-3,86 (м, 1 H), 3,44 (дд, J=7,03, 2,34 Гц, 2 H), 3,12-3,26 (м, 1 H), 1,75-2,15 (м, 4 H), 1,13-1,44 (м, 4 H), 1,08 (тд, J=6,93, 1,76 Гц, 3 H); МС (ESI) m/z 281,1 [M+1]⁺ у вигляді білої твердої речовини. Регіохімія головного ізомеру була підтверджена шляхом порівняння з протонним спектром 4-хлор-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексаламіно)піримідин-5-карбонітрилу (синтез описаний у даному описі).

Е. (1S,3R)-3-(Дибензиламіно)циклогексанол. До суспензії (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (5 г, 43,4 ммоль; одержаний як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15 (2004) 2051-2056) і бікарбонату натрію (12,03 г, 143 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали (хлорметил)бензол (15,01 мл, 130 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом ночі. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Твердий залишок потім розчиняли у ДХМ (250 мл) і промивали водним розчином гідроксиду натрію (1н, 2×100 мл) і насиченим сольовим розчином (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-80% етилацетат у гексані) з виходом (1S,3R)-3-(дибензиламіно)циклогексанолу (11,70 г, 91%) у вигляді густого жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,26-7,37 (м, 8H), 7,17-7,22 (м, 2H), 4,56 (д, J = 4,30 Гц, 1H), 3,57 (с, 4H), 3,16-3,26 (м, 1H), 2,41 (тт, J = 3,17, 11,86 Гц, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 1,72 (д, J=8,20 Гц, 2H), 1,63-1,69 (м, 1H), 1,18-1,28 (м, 2H), 0,98 (т, 2H); МС (ESI) m/z 296,4 [M+1]⁺.

Ф. (R)-3-(Дибензиламіно)циклогексанон. Оксалілхлорид (3,81 мл, 43,6 ммоль) розчиняли у сухому ДХМ (150 мл) і охолоджували до -78°C. У реакційну суміш по краплях додавали ДМСО (6,75 мл, 95,0 ммоль) у сухому ДХМ (20 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при -78°C. Потім по краплях додавали (1S,3R)-3-(дибензиламіно)циклогексанол (11,7 г, 39,6

ммоль) у сухому ДХМ (100 мл), використовуючи допоміжну лійку, і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин. Потім додавали ТЕА (27,6 мл, 198 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. Баню з сухим льодом видаляли і реакційну суміш залишали нагріватися при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі.

5 Реакційну суміш промивали насиченим сольовим розчином (5×500 мл), органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію і концентрували з виходом (R)-3-(добензиламіно)циклогексанону (10,2 г, 88%) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,26-7,39 (м, 8H), 7,17-7,25 (м, 2H), 3,56-3,70 (м, 4H), 2,71-2,81 (м, 1H), 2,60-2,69 (м, 1H), 2,25-2,42 (м, 2H), 2,04-2,11 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 2H), 1,69-1,82 (м, 1H), 1,18-1,33 (м, 1H); МС (ESI) m/z 294,4 [M+1]⁺.

10 G. (3R,5R)-N,N-Дибензил-1-оксаспіро[2.5]октан-5-амін і (3S,5R)-N,N-дибензил-1-оксаспіро[2.5]октан-5-амін. До жовтого розчину (R)-3-(добензил-аміно)циклогексанону (10,2 г, 34,8 ммоль) і йодиду триметилсульфонію (14,90 г, 73,0 ммоль) у сухому ДМСО (260 мл) порціями додавали трет-бутоксид натрію (6,68 г, 69,5 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш гасили 1 л води і екстрагували етилацетатом (2×800 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, концентрували і сушили з виходом суміші (3R,5R)-N,N-дибензил-1-оксаспіро[2.5]октан-5-аміну і (3S,5R)-N,N-дибензил-1-оксаспіро[2.5]октан-5-аміну (10,6 г, 99%) у вигляді жовтої твердої речовини. Суміш використовували як таку у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 308,4 [M+1]⁺.

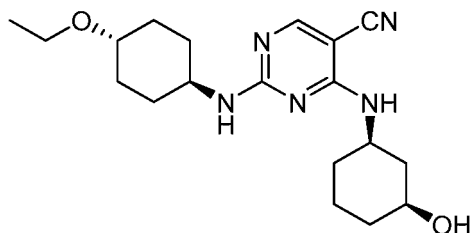
20 H. (1R,3R)-3-(Добензиламіно)-1-метилциклогексанол і (1S,3R)-3-(добензиламіно)-1-метилциклогексанол. До суміші твердого літій алюміній гідриду (95% ЛАН, 3,47 г, 87 ммоль) у ТГФ (230 мл) дуже повільно додавали прозорий блідо-жовтий розчин описаної вище суміші (3R,5R)-N,N-дибензил-1-оксаспіро[2.5]октан-5-аміну і (3S,5R)-N,N-дибензил-1-оксаспіро[2.5]октан-5-аміну (10,69 г, 34,8 ммоль) у ТГФ (230 мл) при 0°C в атмосфері азоту. Температуру реакційної суміші підіймали до кімнатної і потім нагрівали при температурі 65°C протягом ночі в атмосфері азоту. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш переносили у круглодонну колбу і потім розбавляли ТГФ (100 мл), охолоджували до 0°C і при перемішуванні по краплях додавали насичений водний розчин сульфату натрію доти, доки реакційна суміш переставала утворювати бульбашки. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім фільтрували через целіт у грубо сплавлений колбі у круглодонну колбу. Фільтр ретельно промивали ТГФ і безбарвний фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержану сирю суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-60% етилацетат у гексані) з виходом ізомеру, що швидко елююється, (1R,3R)-3-(добензиламіно)-1-метилцикло-гексанолу (5,5 г, 50%; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,25-7,36 (м, 8H), 7,15-7,21 (м, 2H), 3,85 (с, 4H), 3,55 (с, 4H), 2,86 (тт, J = 3,37, 12,06 Гц, 1H), 1,70-1,81 (м, 2H), 1,38-1,49 (м, 3H), 1,32 (т, J = 12,30 Гц, 1H), 1,15-1,27 (м, 2H), 1,12 (с, 3H); МС (ESI) m/z 310,4 [M+1]⁺) у вигляді білої твердої речовини, і потім ізомеру, що повільно елююється, (1S,3R)-3-(добензиламіно)-1-метилциклогексанолу (5,1 г, 47%; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,26-7,36 (м, 8H), 7,16-7,23 (м, 2H), 4,38 (с, 1H), 3,49-3,63 (м, 4H), 2,46 (д, J = 8,98 Гц, 1H), 1,67-1,80 (м, 2H), 1,59 (д, J = 9,76 Гц, 1H), 1,33-1,47 (м, 2H), 1,17-1,30 (м, 2H), 0,98-1,13 (м, 1H), 0,89 (с, 3H); МС (ESI) m/z 310,4 [M+1]⁺) у вигляді густого жовтого масла. Експеримент COSY ЯМР і дані ¹H-ЯМР, наведені вище, використовували для перевірки регіохімії аміноспиртів. Для повільно елюйованого ізомеру NOE (за допомогою експерименту NOESY) спостерігали між протонами на вуглеці аміногрупи гідроксильної групи і вуглеці метильної групи. Це підтверджує сіс розташування цих двох функціональних груп (транс розташування, яке позбавлене цієї просторової близькості, не буде демонструвати такий ефект), яке у свою чергу підтверджує, що цей ізомер є (1S,3R)-3-(добензиламіно)-1-метилциклогексанолом.

50 I. (1S,3R)-3-Аміно-1-метилциклогексанол. Розчин (1S,3R)-3-(добензиламіно)-1-метилциклогексанолу (5,0 г, 16,16 ммоль) в етанолі (150 мл) обробляли гідроксидом паладію на вугіллі і перемішували у балоні, наповненому газоподібним воднем, протягом ночі. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС, реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували з виходом (1R,3R)-3-аміно-1-метилциклогексанолу (1,3 г, 62%) у вигляді густого жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 2,87 (уш. с., 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,47-1,59 (м, 2H), 1,21-1,40 (м, 4H), 1,11-1,20 (м, 1H), 1,02 (с, 3H); МС (ESI) m/z 130,2 [M+1]⁺.

60 J. 2-((1r,4R)-4-Етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилцикло-гексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 4-Хлор-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексил-аміно)піримідин-5-

карбонітрил (350 мг, 1,247 ммоль), (1S,3R)-3-аміно-1-метилциклогексанол (242 мг, 1,870 ммоль) і DIEA (0,327 мл, 1,870 ммоль) розчиняли у ДМФ (3,5 мл) у флаконі, що загвинчується кришкою. Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 4 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували і одержану тверду речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-100% етилацетат у гексані. Фракції цільового продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (0,356 г, 76% вихід, 98,0% чистий) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,09-8,24 (м, 1H), 7,28-7,63 (м, 2H), 4,71-4,90 (м, 1H), 4,21 (д, J = 3,51 Гц, 1H), 3,57-3,78 (м, 1H), 3,43 (кв, J = 7,03 Гц, 2H), 3,11-3,23 (м, 1H), 1,78-2,02 (м, 4H), 1,48-1,74 (м, 5H), 1,16-1,47 (м, 6H), 1,11-1,16 (м, 4H), 1,08 (т, 3H);) (МС (ESI) m/z 374,5 [M+1]⁺).

Приклад 21: 2-((1r,4R)-4-Етоксциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



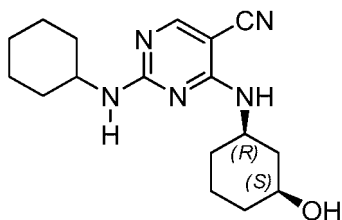
А. 2-Хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил і 4-хлор-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 2,4-Дихлорпіримідин-5-карбонітрил (900 мг, 5,17 ммоль) у безводному етанолі (5 мл) і (1R,3S)-3-аміноциклогексанол (624 мг, 5,43 ммоль; одержаний як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15 (2004) 2051-2056) у безводному етанолі (5 мл) перемішували при -60°C і по краплях додавали потім DIEA (1,0 г, 7,75 ммоль). Суміш перемішували при -60°C протягом 1 год. і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі фракції видаляли і твердий залишок очищали на силікагелі (елюючи 9,1%-33% етилацетатом у петролейному ефірі) з одержанням 4-хлор-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (600 мг, 2,38 ммоль, вихід 46%) у вигляді білої твердої речовини і 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (270 мг, 1,07 ммоль, вихід 20%; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,55 (с, 1 H), 8,46 (д, J=7,81 Гц, 1 H), 4,83 (д, J=3,90 Гц, 1 H), 3,95-4,11 (м, 1 H), 3,45-3,61 (м, 1 H), 1,93 (д, J=11,71 Гц, 1 H), 1,60-1,84 (м, 3 H), 1,03-1,50 (м, 4 H); МС (ESI) m/z 253,2 [M+1]⁺) у вигляді білої твердої речовини. Регіохімія мінорного регіоізомеру була підтверджена у стадії В нижче.

В. (1S,3R)-3-(5-(Амінометил)піримідин-4-іламіно)циклогексанол. До суміші 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (70 мг, 0,277 ммоль) і гідроксиду амонію (500 мкл, 12,84 ммоль) в етанолі (4 мл) додавали нікель Ренея (16,26 мг, 0,277 ммоль). Одержану суміш розряджали і потім перемішували в атмосфері водню з балона під тиском і температурі навколишнього середовища протягом ночі. Етанол видаляли у вакуумі і тверду речовину, що залишилася, очищали, використовуючи препаративну ВЕРХ зі зворотною фазою (5-80% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонат еквів.), і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді масла, яке використовували тільки з метою ЯМР. Регіохімія була підтверджена присутністю двох різних ароматичних піків у спектрі ¹H-ЯМР, і спостереженням сигналу NOE між C5 воднями метилу і лише одним з цих ароматичних піків у спектрі NOESY. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,32 (с, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,32 (д, J=7,48 Гц, 1 H), 4,67 (д, J=3,87 Гц, 1 H), 3,88-4,01 (м, 1 H), 3,59 (с, 2 H), 3,49 (д, J=3,61 Гц, 1 H), 2,06-2,16 (м, 1 H), 1,99 (уш. с., 2 H), 1,81 (т, J=13,28 Гц, 2 H), 1,69 (дт, J=13,35, 3,51 Гц, 1 H), 1,01-1,35 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 223,5 [M+1]⁺.

С. 2-((1r,4R)-4-Етоксциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил. Суміш 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (270 мг, 1,07 ммоль), гідрохлориду (1r,4r)-4-етоксициклогексанаміну (289 мг, 1,60 ммоль; синтез описаний у даному описі) і карбонату цезію (698 мг, 2,14 ммоль) у безводному н-бутанолі (10 мл) перемішували при 80°C протягом 1 дня і потім при 120°C протягом 5 год. Суміш екстрагували між водою і ДХМ. Органічний шар об'єднували, концентрували і очищали на силікагелі (елюючи 9,1%-33% етилацетатом у петролейному ефірі) з одержанням 2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу

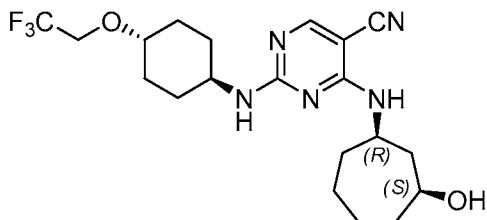
(202 мг, 0,56 ммоль, вихід 52%) у вигляді білого порошку. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ ч/млн 8,11 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,51 (д, $J=3,6$, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,58-3,55 (м, 1H), 3,47 (кв, $J=6,8$, 2H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 5H), 1,73 (с, 3H), 1,47-1,25 (м, 8H), 1,10 (т, $J=7,2$, 3H); МС(ESI): m/z 359,9 $[\text{M}+1]^+$.

5 Приклад 22: 2-(Циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил



А. 2-(Циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. Розчин циклогексанаміну (0,181 мл, 1,583 ммоль) у ДМСО (5 мл), 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (0,200 г, 0,791 ммоль; синтез описаний у даному описі) і ДІЕА (0,276 мл, 1,583 ммоль) нагрівали при 70°C протягом ночі. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували. Одержану сиру речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-70% етилацетату (що містить 10% метанол, насичений аміаком) у гексані. Фракцію цільового продукту об'єднували і концентрували з виходом 2-(циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (0,220 г, 88% вихід, 98,1% чистий) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,08-8,21 (м, 1H), 7,08-7,56 (м, 2H), 4,74 (д, $J=3,90$ Гц, 1H), 3,93-4,13 (м, 1H), 3,44-3,77 (м, 2H), 1,83-2,02 (м, 2H), 1,65-1,82 (м, 6H), 1,58 (д, $J=14,84$ Гц, 1H), 1,32-1,45 (м, 2H), 1,08-1,30 (м, 7H); МС (ESI) m/z 316,4 $[\text{M}+1]^+$.

20 Приклад 23: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил

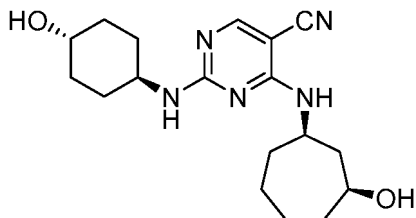


А. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,4 г, 2,155 ммоль) і гідрохлориду (1S,3R)-3-аміноциклогептанолу (0,428 г, 2,59 ммоль; синтез описаний у даному описі) у ДМФ (3 мл) додавали ДІЕА (1,126 мл, 6,46 ммоль) і перемішували при 60°C протягом 1 год. РХ-МС показала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і виливали у воду (50 мл). Суспензію перемішували протягом п'яти хвилин, потім фільтрували з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,404 г, 1,451 ммоль, 67,4% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ ч/млн 8,39 (с, 1 H), 8,00 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 4,63 (д, $J=3,9$ Гц, 1 H), 4,21 (уш. с., 1 H), 3,74 (тд, $J=8,5$, 4,1 Гц, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 1,66-1,97 (м, 5 H), 1,35-1,66 ч/млн (м, 5 H); МС (ESI) m/z 138,1 $[\text{M}+1]^+$.

В. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил (381 мг, 1,369 ммоль) розчиняли в NMP (7 мл). Потім порціями додавали mCPBA (675 мг, 3,01 ммоль) при 0°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. У реакційну суміш додавали (1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексанамін (0,405 г, 2,054 ммоль) (одержаний як описано у даному описі) і ДІЕА (0,956 мл, 5,48 ммоль), і перемішували протягом 5 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш додатково перемішували при 80°C протягом 30 хв. після чого РХ-МС показала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і розбавляли водою (30 мл). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 4 год., під час яких цільовий продукт випадав в осад. Продукт фільтрували і зібрану тверду речовину промивали водою, потім гексанами і сушили у вакуумі з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил-аміно)піримідин-5-

карбонітрилу (0,444 г, 1,039 ммоль, 76% вихід) у вигляді коричневої твердої речовини; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ ч/млн 8,08-8,22 (м, 1 H), 7,06-7,59 (м, 2 H), 4,51-4,60 (м, 1 H), 4,01-4,24 (м, 1 H), 3,54-3,78 (м, 2 H), 3,44 (кв, $J=7,0$ Гц, 2 H), 3,11-3,24 (м, 1 H), 1,88-2,05 (м, 4 H), 1,12-1,88 (м, 14 H), 1,08 ч/млн (т, $J=7,0$ Гц, 3 H); МС (ESI) m/z 374,2 $[M+1]^+$.

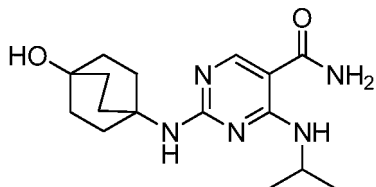
5 Приклад 24: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



А. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрил. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил (457 мг, 1,642 ммоль; синтез описаний у даному описі) розчиняли в NMP (10 мл). Потім порціями додавали mCPBA (736 мг, 3,28 ммоль) при 0°C, і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. РХ-МС вказувала на витрату початкової речовини і на утворення сульфонового проміжного продукту. Цю реакційну суміш переносили у наступну стадію без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 311,1 $[M+1]^+$.

15 В. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. До реакційної суміші з попередньої стадії додавали (1r,4r)-4-аміноциклогексанол гідрохлорид (0,374 г, 2,465 ммоль) і DIEA (1,435 мл, 8,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 1 год. і потім реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і одержану тверду речовину очищали флеш-хроматографією (0-10% метанол, насичений аміаком у ДХМ) з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (0,250 г, 0,724 ммоль, 44,0% вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,07-8,21 (м, 1H), 7,05-7,55 (м, 2H), 4,52-4,59 (м, 2H), 4,02-4,25 (м, 1H), 3,51-3,79 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 1H), 1,75-1,97 (м, 8H), 1,39-1,70 (м, 6H), 1,14-1,31 (м, 4H); МС (ESI) m/z 346,1 $[M+1]^+$.

25 Приклад 25: 2-(4-Гідроксибіцкло[2.2.2]октан-1-іламіно)-4-(ізопропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. Диметил циклогексан-1,4-дикарбоксилат. До перемішаного розчину циклогексан-1,4-дикарбонової кислоти (100 г, 0,58 моль) у безводному метанолі (800 мл) додавали дихлорид сірки (208 г, 1,75 моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин потім концентрували і твердий залишок виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування при зниженому тиску давало диметил циклогексан-1,4-дикарбоксилат (105 г, 0,53 моль, 90,5% вихід), який використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

В. Диметил 1-(2-хлоретил)циклогексан-1,4-дикарбоксилат. До розчину діізопропіламіну (88 мл, 0,62 моль) у безводному ТГФ (500 мл) додавали н-бутиллітій (240 мл, 0,6 моль, 2,5 М розчин у гексані) протягом 20 хвилин при -78°C. Суміш перемішували при 0°C в атмосфері азоту протягом 30 хв. До суміші диметил циклогексан-1,4-дикарбоксилату (100 г, 0,5 моль) і гексаметилфосфор-аміду (360 мл, 2 моль) у безводному ТГФ (800 мл) додавали діізопропіламін літію (свіжоодержаний вище) протягом 30 хв. при -40°C. Після перемішування протягом 1 години при цій температурі додавали 1-бром-2-хлоретан (42 мл, 0,5 моль) протягом 1 год. Суміш перемішували протягом 3 год. при -78°C, потім нагрівали при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі. У реакційну суміш додавали водний розчин хлористоводневої кислоти (3 н, 420 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Розчинник видаляли упарюванням при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×200 мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (2×300 мл), і сушили над

сульфатом натрію. Концентрування при зниженому тиску давало диметил 1-(2-хлоретил)циклогексан-1,4-дикарбоксилат (116 г, 88% вихід), який використовували у наступній стадії без додаткового очищення. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 3,72 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 3H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,58-1,42 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 2H).

С. Диметил біцикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилат. До розчину діізопропіламіну (77 мл, 0,54 моль) у безводному ТГФ (500 мл) додавали н-бутиллітій (210 мл, 0,53 моль, 2,5 М розчин у гексані) протягом 20 хв. при -78°C . Потім суміш перемішували при 0°C в атмосфері азоту протягом 30 хв. До суміші диметил 1-(2-хлоретил)циклогексан-1,4-дикарбоксилату (116 г, 0,44 моль) і гексаметилфосфораміду (317 мл, 1,7 моль) у безводному ТГФ (800 мл) додавали діізопропіламін літію (свіжоодрержаний вище) протягом 30 хв. при -40°C . Суміш перемішували протягом 2 год. при -78°C і потім перемішували протягом ночі, залишаючи нагріватися при кімнатній температурі. У реакційну суміш додавали насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Розчинник видаляли упарюванням при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (2×300 мл) і сушили над сульфатом натрію. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (58 г, 0,25 моль, 50% вихід у двох стадіях). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 3,65 (с, 6H), 1,81 (с, 12H).

Д. 4-(Метоксикарбоніл)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота. Розчин диметил біцикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилату (58,0 г, 0,25 моль) у метанолі (600 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником. До цього розчину додавали розчин гідроксиду калію (9,8 г, 0,175 моль) у метанолі (100 мл) і воді (12 мл) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 год. Розчинник потім видаляли і твердий залишок розбавляли водою. Водний розчин екстрагували етилацетатом (2×200 мл) для відновлення вихідного продукту (22,0 г) і водний шар підкислювали до рН 3, додаючи хлористоводневу кислоту. Утворювався осад і його екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням продукту, вказаного у заголовку (30,0 г, 0,14 моль, 55% вихід). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 3,65 (с, 3H), 1,81 (с, 12H); МС (ESI) m/z 211,3 $[\text{M-H}]^-$.

Е. Метил 4-бромбіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат. До суспензії 4-(метоксикарбоніл) біцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (11,0 г, 51,8 ммоль) в ацетоні (80 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (51,8 мл, 51,8 ммоль). Потім додавали розчин нітрату срібла (8,8 г, 51,9 ммоль) у воді (10 мл). Осад, що утворився, збирали шляхом фільтрації, промивали водою, ацетоном і діетиловим ефіром, і сушили у вакуумі при 115°C протягом 4 год. Одержане (4-(метоксикарбоніл)-біцикло[2.2.2]октан-1-карбонілокси)срібло (15,3 г, 47,9 ммоль) суспендували у гексані (125 мл), потім у реакційну суміш додавали бром (7,7 г, 48,1 ммоль) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували для видалення твердої речовини і фільтр промивали гексаном (4×150 мл). Об'єднані органічні фільтрати промивали насиченим бікарбонатом натрію (2×150 мл) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і потім сушили над сульфатом магнію. Концентрування у вакуумі давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% етилацетат у петролейному ефірі), з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (4,2 г, 0,17 моль, 33% вихід у двох стадіях). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 3,64 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 6H), 1,98-1,94 (м, 6H).

Ф. 4-Гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота. Метил 4-бром-біцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (17,0 г, 69,0 моль) кип'ятили зі зворотним холодильником у водному розчині гідроксиду натрію (1500 мл, 1%) протягом 24 год. Після охолодження реакційний розчин підкислювали хлористоводневою кислотою (6 н, 100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (6×500 мл). Об'єднані ефірні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (10,4 г, 61,1 ммоль, 89% вихід), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 169,2 $[\text{M-H}]^-$.

Г. Бензил 4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-ілкарбамат. До розчину 4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (10,4 г, 61,1 ммоль) у діоксані (150 мл) додавали ДІЕА (11,8 г, 91,5 ммоль), дифенілфосфорилазид (25 г, 91,5 ммоль) і бензиловий спирт (131 г, 1,22 моль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення діоксану і бензилового спирту (100°C , 2 мм рт. ст.). Твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням продукту, вказаного у заголовку (15,4 г, 54 ммоль, вихід 91%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,35-7,30 (м, 5H), 5,03 (с, 2H), 4,55 (уш.с., 1H), 2,01-1,95 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H); МС (ESI) m/z 276,3 [M+H]⁺.

Н. Гідрохлорид 4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-олу. До розчину бензил 4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-ілкарбамату (14,8 г, 53 ммоль) у метанолі (200 мл) додавали паладій на вугіллі (0,5 г, 10%). Реакційну суміш перемішували при 50°C в атмосфері водню (50 Фунтів на кв.дюйм) протягом ночі і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували і твердий залишок додавали до хлористоводневої кислоти у метанолі (10%, 50 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім суміш знову концентрували і додавали ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і залишок збирали, і сушили з одержанням продукту, вказаного у заголовку (6,7 г, 36 ммоль, 70% вихід). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,00 (с, 3H), 4,48 (уш.с, 1H), 1,76-1,80 (м, 6H), 1,58-1,61 (м, 6H). МС (ESI) m/z 142,1 [M+1]⁺.

І. Етил 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. Суміш етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (10 г, 43,0 ммоль), пропан-2-аміну (4,21 мл, 49,4 ммоль) і ДІЕА (9,76 мл, 55,9 ммоль) в етанолі (140 мл) нагрівали при 60°C протягом ночі. Після охолодження при кімнатній температурі, розчинник концентрували при зниженому тиску і додавали воду. Водну фазу екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали з одержанням етил 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (10,10 г, 39,5 ммоль, 92% вихід) у вигляді безбарвного масла. МС (ESI) m/z 256,1 [M+1]⁺.

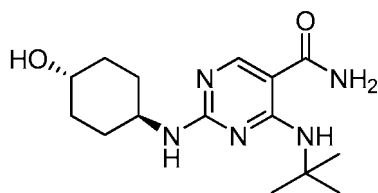
Ј. 4-(Ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. У круглодонній колбі розчиняли етил 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (10,97 г, 43,0 ммоль) в етанолі (150 мл), а потім додавали водний розчин гідроксиду натрію (1 М, 129 мл, 129 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім розчинник упарювали при зниженому тиску. Повільно додавали водний розчин лимонної кислоти (2М, 129 мл, 258 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 0,5 год. при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували і тверді речовини двічі промивали водою (2×50 мл) і потім сушили у вакуумній печі при 45°C протягом ночі з одержанням 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (8,38 г, 36,9 ммоль, 86% вихід); МС (ESI) m/z 228,4 [M+1]⁺.

К. 4-(Ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 4-(Ізопропіл-аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонову кислоту (8,38 г, 36,9 ммоль) і НАТУ (21,03 г, 55,3 ммоль) об'єднували у 250 мл круглодонній колбі, а потім додавали ДМФ (92 мл). Після цього додавали гідрохлорид амонію (9,86 г, 184 ммоль) і ДІЕА (32 мл, 184 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник концентрували при зниженому тиску і додавали воду (150 мл). Одержану суспензію фільтрували, промивали водою і сушили у високому вакуумі протягом ночі з одержанням 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (8 г, 35,4 ммоль, 96% вихід); МС (ESI) m/z 227,4 [M+1]⁺.

Л. 4-(Ізопропіламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід і 4-(ізопропіламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (641 мг, 2,8 ммоль) в NMP (6 мл) додавали mCPBA (852 мг, 4,2 ммоль, чистота 85%) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Потім додавали воду (25 мл), в якій розчиняли суспензію протягом короткого проміжку часу з одержанням тільки ще одного жирного залишку, який відфільтровували. Одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші, вказаної у заголовку, в NMP, яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 243,3, 259,2 [M+1]⁺.

М. 2-(4-Гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-іламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(ізопропіламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 4-(ізопропіламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду в NMP (з попередньої стадії, 2,8 ммоль) додавали гідрохлорид 4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-олу (500 мг, 2,8 ммоль), ДІЕА (1,1 г, 8,4 ммоль) і нагрівали при температурі 100°C протягом 3 днів. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску і твердий залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії з одержанням фінального продукту (74,1 мг, 8,2% вихід). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч/млн 8,88 (уш.с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,5-6,5 (уш.с, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,11 (уш.с, 1H), 2,05-1,97 (м, 6H), 1,61-1,54 (м, 6H), 1,24-1,12(м, 6H); МС (ESI) m/z 320,2 [M+H]⁺; Чистота = 96,5% при 214 нм, Чистота = 97,7% при 254 нм.

Приклад 26: 4-(Трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. Етил 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. Суміш етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (3 г, 12,89 ммоль), 2-метилпропан-2-аміну (1,565 мл, 14,83 ммоль) і ДІЕА (2,93 мл, 16,76 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали при 60°C протягом ночі. Після охолодження при кімнатній температурі розчинник концентрували при зниженому тиску і додавали воду. Водну фазу екстрагували три рази етилацетатом і об'єднані органічні фази сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали з одержанням етил 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (3,20 г, 11,86 ммоль, 92% вихід) у вигляді безбарвного масла. МС (ESI) m/z 269,5 $[M+1]^+$.

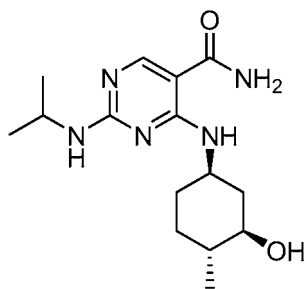
В. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. У круглодонній колбі в етанолі (40 мл) розчиняли етил 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (3,2 г, 11,88 ммоль), а потім додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (35,6 мл, 35,6 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім розчинник упарювали при зниженому тиску. Після того, як повільно додавали 2М водний розчин лимонної кислоти (35,6 мл, 71,3 ммоль), одержану суміш перемішували протягом 0,5 год. при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували і тверді речовини двічі промивали водою (2×50 мл), а потім сушили у вакуумній печі при 45°C протягом ночі з одержанням 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (2,83 г, 11,73 ммоль, 99% вихід). МС (ESI) m/z 242,3 $[M+1]^+$.

С. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонову кислоту (2,83 г, 11,73 ммоль) і гексафтор-фосфат (V) 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (6,69 г, 17,59 ммоль) об'єднували у 250 мл круглодонній колбі, а потім додавали ДМФ (29 мл). Після цього додавали гідрохлорид амонію (3,14 г, 58,6 ммоль) і ДІЕА (10,21 мл, 58,6 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник концентрували при зниженому тиску і додавали воду (150 мл). Одержану суспензію фільтрували, промивали водою і сушили у високому вакуумі протягом ночі з одержанням 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (2,54 г, 10,57 ммоль, 90% вихід). МС (ESI) m/z 241,2 $[M+1]^+$.

Д. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,6 г, 2,497 ммоль) в NMP (5 мл) додавали mCPBA (0,839 г, 3,74 ммоль) при 0°C і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1 год. РХ-МС показала повне перетворення у цільовий продукт. Реакційну суміш використовували у наступній реакції без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 273,2 $[M+1]^+$.

Е. 4-(Трет-бутиламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду з попередньої стадії додавали ДІЕА (2,181 мл, 12,49 ммоль) і гідрохлорид (1R,4R)-4-аміноциклогексанолу (0,568 г, 3,75 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і одержану тверду речовину очищали, використовуючи препаративну ВЕРХ зі зворотною фазою (0-50% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонат еквів.) і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,350 г, 1,139 ммоль, 45,6% вихід). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ ч/млн 0,82-0,88 (м, 1 H) 1,14-1,30 (м, 5 H) 1,42 (с, 9 H) 1,85 (д, J=4,30 Гц, 4 H) 3,38 (уш.с, 1 H) 3,59 (д, J=7,42 Гц, 1 H) 4,54 (с, 1 H) 7,02 (д, J=7,81 Гц, 1 H) 8,32 (с, 1 H) 9,18 (с, 1 H); МС(ESI): m/z 308,1 $[M+1]^+$.

Приклад 27: 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід



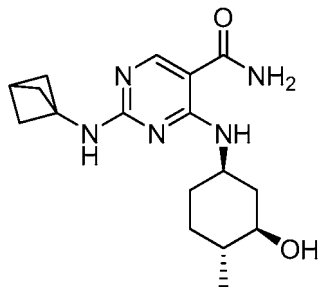
А. 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (310 мг, 1,670 ммоль) і гідрохлориду (1R,2R,5R)-5-аміно-2-метилциклогексанолу (304 мг, 1,837 ммоль; синтез описаний у даному описі) у ДМФ (2,4 мл), додавали ДІЕА (0,873 мл, 5,01 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 2 год. РХ-МС показала, що реакція завершена. Розчинник упарювали при зниженому тиску і твердий залишок розбавляли 150 мл етилацетату і 50 мл води. Шари розділяли і водну фазу екстрагували 75 мл етилацетатом. Об'єднані етилацетатні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке тверднуло при відстоюванні з одержанням 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (418 мг, 1,503 ммоль, 90% вихід). МС (ESI) m/z 279,3 $[M+1]^+$.

В. 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрил. До розчину 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (400 мг, 1,437 ммоль) в NMP (5 мл) додавали mCPBA (805 мг, 3,59 ммоль) при 0°C і реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Одержаний розчин безпосередньо використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 311,4 $[M+1]^+$.

С. 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(ізопропіл-аміно)піримідин-5-карбонітрил. До розчину 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу (446 мг, 1,437 ммоль) з попередньої стадії додавали пропан-2-амін (0,367 мл, 4,31 ммоль) і ДІЕА (1,004 мл, 5,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 год., а потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Розчинник упарювали при зниженому тиску і твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-90% етилацетат у гексані) з одержанням 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(ізопропіл-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (381 мг, 1,317 ммоль, 92% вихід). МС (ESI) m/z 290,2 $[M+1]^+$.

Д. 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(ізопропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)-2-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбонітрил (0,38 г, 1,313 ммоль) розчиняли у ДМСО (5 мл). До цього розчину додавали 50% водний розчин гідроксиду натрію (0,103 мл, 1,970 ммоль) і 30% водний розчин перекису водню (0,101 мл, 0,985 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 год. Після цього реакційну суміш виливали у льодяну воду (15 мл) і одержану суміш перемішували протягом 1 год. Одержаний осад фільтрували і промивали водою з одержанням 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)-2-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,210 г, 0,683 ммоль, 52% вихід). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ ч/млн 0,94 (д, $J=6,40$ Гц, 4 Н) 1,12 (д, $J=5,91$ Гц, 9 Н) 1,65 (дд, $J=13,29$, 2,95 Гц, 1 Н) 1,92 (уш. с., 1 Н) 2,15 (уш. с., 1 Н) 2,97 (уш. с., 1 Н) 3,81-4,14 (м, 2 Н) 4,55 (д, $J=5,41$ Гц, 1 Н) 6,70-7,02 (м, 1 Н) 8,34 (уш. с., 1 Н) 8,92 (уш. с., 1 Н); МС (ESI) m/z 308,0 $[M+1]^+$.

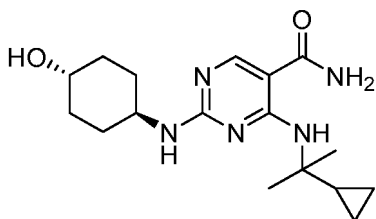
Приклад 28: 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. До розчину 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу (446 мг, 1,437 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (5 мл) додавали гідрохлорид біцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (258 мг, 2,155 ммоль; одержаний відповідно до Org.Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)) і ДІЕА (1,255 мл, 7,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 год. і потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Розчинник упарювали при зниженому тиску і твердий залишок очищали флеш-хроматографією (0-90% етилацетат у гексане) з одержанням 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (381 мг, 1,216 ммоль, 85% вихід). МС(ESI): m/z 314,0 [M+1]⁺.

В. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (0,38 г, 1,213 ммоль) розчиняли у ДМСО (26,9 мл) і у цей розчин додавали 50% водний розчин гідроксиду натрію (0,097 мл, 1,213 ммоль) і 30% водний розчин перекису водню (0,137 мл, 1,213 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і її виливали у 50 мл льодяної води. Білий осад збирали на фільтрувальному папері і двічі промивали водою. Залишок сушили з одержанням 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (0,269 г, 0,812 ммоль, 67% вихід). ¹H-NMP (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ ч/млн 0,94 (д, J=6,25 Гц, 3 H) 1,10-1,26 (м, 3 H) 1,68 (д, J=10,54 Гц, 1 H) 1,92 (д, J=10,93 Гц, 1 H) 2,06 (с, 6 H) 2,17 (д, J=9,76 Гц, 1 H) 2,46 (с, 1 H) 2,98 (уш. с., 1 H) 3,82-3,95 (м, 1 H) 4,63 (уш. с., 1 H) 7,16 (уш. с., 1 H) 7,77 (уш. с., 1 H) 8,11 (уш. с., 1 H) 8,33 (с, 1 H) 9,24 (уш. с., 1 H); МС(ESI): m/z 332,3 [M+1]⁺.

Приклад 29: 4-((2-Циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід



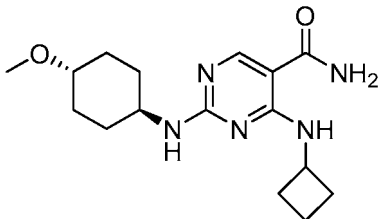
А. 4-((2-Циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбо-нітрил. До розчину 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (750 мг, 4,0 ммоль) у ДМФ (8 мл) додавали 2-циклопропілпропан-2-амін (400 мг, 4,0 ммоль) і ДІЕА (1560 мг, 12,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 2 год. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (0-30% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (665 мг, 2,68 ммоль, 66% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z = 249,2 [M+H]⁺.

В. 4-((2-Циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (665 мг, 2,68 ммоль) у ДМСО (4 мл) додавали водний розчин перекису водню (0,162 мл, 30%) і водний розчин гідроксиду натрію (2,2 мл, 6 моль/л). Одержану суміш перемішували при 50°C протягом 12 хв. і потім додавали воду. Цільовий продукт фільтрували і сушили у вакуумі з одержанням сирого продукту (392 мг, 1,47 ммоль, 55% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 267,3 [M+H]⁺.

С. 4-((2-Циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід і 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До охолодженого (0°C) розчину 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (390 мг, 1,46 ммоль) у ТГФ (6 мл) порціями додавали mCPBA (447 мг, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0°C. Суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (2,5%-10% ДХМ у метанолі) з одержанням суміші 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метил-сульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (382 мг, 1,32 ммоль, 90% вихід). МС (ESI) m/z 299,1 [M+H]⁺ і 283,1 [M+H]⁺.

D. 4-((2-Циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. Суміш 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду, 4-((2-циклопропілпропан-2-іл)аміно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (191 мг, 0,66 ммоль), (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (114 мг, 0,99 ммоль), ДІЕА (256 г, 1,98 ммоль) і NMP (5 мл) об'єднували і нагрівали при температурі 100°C протягом ночі. Одержану суміш концентрували і твердий залишок очищали ВЕРХ (5-95% ацетонітрил у воді) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (129,5 мг, 0,39 ммоль, 59% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ч/млн 8,96 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,98-4,96 (м, 1H), 3,79-3,77 (м, 1H), 3,69-3,67 (м, 1H), 2,14-2,11 (д, J=11,6Гц, 2H), 2,04-2,01 (м, 2H), 1,48-1,41 (м, 4H), 1,38 (с, 6H), 1,32-1,22 (м, 2H), 0,48-0,39 (м, 4H); МС (ESI) m/z 334,3 [M+H]⁺.

Приклад 30: 4-Циклобутиламіно-2-(((1r,4r)-4-метоксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід



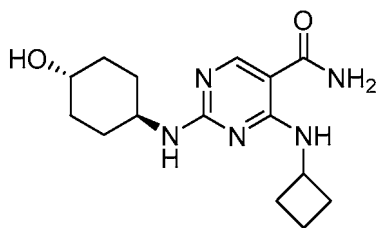
A. 4-(Циклобутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (2 г, 10,8 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали ДІЕА (4,2 г, 32,4 ммоль) і циклобутанамін (2,3 г, 32,4 ммоль) при 0°C. Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у насичений розчин хлориду натрію і екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищали через колонку з силікагелем хроматографією (10% етилацетат у петролейному ефірі) до одержання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (1,7 г, 7,7 ммоль, 71% вихід). МС (ESI) m/z = 221,2[M+H]⁺.

B. 4-(Циклобутиламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрил і 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрил. 4-(Циклобутил-аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил (1,7 г, 7,7 ммоль) розчиняли у ДХМ (30 мл) і охолоджували до 0°C. До цієї суміші порціями додавали mCPBA (4,6 г, 23 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Одержану суміш виливали у насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували три рази ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням суміші 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрилу і 4-(циклобутил-аміно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу у вигляді жовтого жирного масла (1,6 г сирий), яке використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z = 237,2/253,2 [M+H]⁺.

C. 4-(Циклобутиламіно)-2-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбонітрил. До суміші 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрилу і 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу (1,6 г, сирий) з попередньої стадії додавали (1r,4r)-4-метоксициклогексанамін (0,96 г, 7,4 ммоль), 1,4-діоксан (100 мл) і ДІЕА (4,3 г, 33,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Після видалення всіх летких розчинників при зниженому тиску, твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (33,3% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (1,3 г, 57% вихід). МС (ESI) m/z = 302,1 [M+H]⁺.

D. 4-(Циклобутиламіно)-2-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 4-(циклобутиламіно)-2-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу (700 мг, 2,3 ммоль) у ДМСО (8 мл) додавали водний розчин перекису водню (1,3 г, 30%, 11,5 ммоль), а потім водний розчин гідроксиду натрію (2 мл, 6 моль/л, 11,5 ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом 0,5 год., потім у реакційну суміш додавали воду (30 мл), продукт збирали і сушили з одержанням цільової сполуки (400 мг, 1,25 ммоль, 54% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 8,76 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 2H), 2,15-1,96 (м, 6H), 1,78 (с, 2H), 1,43-1,20 (м, 4H); МС (ESI) m/z = 319,9 [M+H]⁺.

Приклад 31: 4-(Циклобутиламіно)-2-(((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід



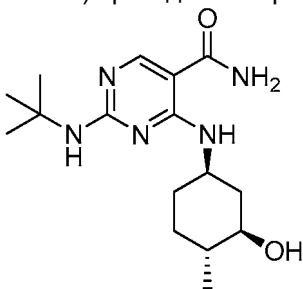
А. 4-(Циклобутиламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрил і 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрил.

4-(Циклобутил-аміно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил (889 мг, 4,04 ммоль; синтез описаний у даному описі) розчиняли у ДХМ (20 мл) і охолоджували до 0°C. До цієї суміші порціями додавали mCPBA (2,1 г, 12,1 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Одержану суміш виливали у насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували три рази ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням суміші 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрилу і 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу у вигляді жовтого масляного масла (893 мг, сирий), яке використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z = 237,2/253,2 [M+H]⁺.

В. 4-(Циклобутиламіно)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбонітрил. До суміші 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрилу і 4-(циклобутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу (424 мг, близько 1,93 ммоль) з попередньої стадії додавали (1R,4R)-4-аміноциклогексанол (244 мг, 2,12 ммоль), 1,4-діоксан (50 мл) і ДІЕА (1,2 г, 9,65 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Після видалення всіх летких розчинників при зниженому тиску, твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (50% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (305 мг, 1,06 ммоль, 55,4% вихід). МС (ESI) m/z = 288,2 [M+H]⁺.

С. 4-(Циклобутиламіно)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(циклобутиламіно)-2-(((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу (305 мг, 1,06 ммоль) у ДМСО (6 мл) додавали водний розчин перекису водню (600,1 мг, 30%, 5,3 ммоль), а потім водний розчин гідроксиду натрію (1 мл, 6 моль/л, 5,3 ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом 0,5 год., а потім додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (0-10% метанол у ДХМ) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (248,2 мг, 0,81 ммоль, 76,6% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 8,74 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,46 (уш.с, 2H), 5,07-4,96 (м, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 3,80-3,79 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 2H), 2,15-1,97 (м, 6H), 1,91-1,88 (с, 2H), 1,55-1,19 (м, 4H); МС (ESI) m/z = 306,0 [M+H]⁺.

Приклад 32: 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. (R)-Трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамат і (S)-трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамат. До розчину, що перемішується, суміші (R)-4-метилциклогекс-3-енаміну і (S)-4-метилциклогекс-3-енаміну (40,2973 г, 359 ммоль; одержаний як описано в J. Org. Chem. 1992, 57, 3454-3462) в етиловому ефірі (498 мл) при 0°C по краплях додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (81 г, 362 ммоль) в етиловому ефірі (100 мл) протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год., залишали повільно нагріватися до кімнатної температури протягом 4 год. і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сирової твердої речовини. Сиру тверду речовину розтирали у порошок з гексаном (500 мл), перемішували протягом 5 хв.

при 0°C, потім фільтрували і промивали гексаном (50 мл) з одержанням першої партії продукту (~55 г). Фільтрат концентрували при зниженому тиску, розтирали у порошок з гексаном і залишок фільтрували з одержанням другої партії продукту (~15 г). Процес повторювали з одержанням третьої партії продукту (4,25 г). Три партії об'єднували з одержанням суміші (R)-трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамату і (S)-трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамату (74,25 г, 351 ммоль, 98% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 6,72 (д, J=7,42 Гц, 1 H), 5,26 (уш. с., 1 H), 3,35-3,47 (м, 1 H), 1,93 (уш. с., 5 H), 1,60 (с, 3 H), 1,32-1,44 (м, 10 H).

В. Трет-бутил (1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат, трет-бутил (1R,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат, трет-бутил (1S,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат, трет-бутил (1S,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат. До розчину, що перемішується, суміші (R)-трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамату і (S)-трет-бутил 4-метилциклогекс-3-енілкарбамату (13 г, 61,6 ммоль) у ТГФ (780 мл) при 0°C додавали 1 М комплекс борану і ТГФ (277 мл, 277 ммоль). Розчин перемішували при 0°C, залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 год. і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Реакційну суміш дуже повільно гасили водою (330 мл), розбавляли етанолом (326 мл) і підкислювали 5 н водним розчином гідроксиду натрію (308 мл, 1,54 моль). До двофазної суміші, що перемішується, повільно додавали 30% перекис водню (316 мл, 3,08 моль) і одержану суміш нагрівали до 45°C протягом 20 год. Сиру реакційну суміш гасили насиченим водним розчином сульфату натрію (573 мл) і екстрагували етилацетатом (4×1 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Описану вище реакцію повторювали 5 разів (використовуючи 3×13 г і 2×11 г вихідного продукту). Об'єднані сирі продукти з 6 реакційних сумішей очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100% етилацетат у гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші трет-бутил (1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату, трет-бутил (1R,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату, трет-бутил (1S,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату і трет-бутил (1S,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату (55 г, 242 ммоль, 72% вихід) у вигляді твердої речовини. 4 складових стереоізомери видаляли за допомогою препаративної хіральної SFC, використовуючи множинні ін'єкції у серії з 3 роздільних колонок. Перша колонка: ChiralPak AD-H, 250×50 мм I.D., ізократичний 35% метанол у CO₂. Друга колонка: ChiralPak AD-H, 250×50 мм I.D., ізократичний 25% метанол у CO₂. Третя колонка: ChiralPak AD-H, 250×50 мм I.D., ізократичний 15% етанол у CO₂. Розділені ізомери характеризували на колонці ChiralPak AD-3 150×4,6 мм I.D., 5-40% метанол (з 0,05% діетиламіном) у CO₂ (час пробігу 15 хв.) в аналітичному масштабі і позначали як Проміжний продукт 1-Проміжний продукт 4.

Проміжний продукт 1: 2,0 г (8,72 ммоль, 3,6% вихід з очищення SFC). Час утримання: 4,77 хв. МС (ESI) m/z 252,1 [M+23]⁺.

Проміжний продукт 2: 1,5 г (6,54 ммоль, 2,7% вихід з очищення SFC). Час утримання: 5,08 хв. МС (ESI) m/z 252,1 [M+23]⁺.

Проміжний продукт 3: 16,0 г (69,78 ммоль, 29,1% вихід з очищення SFC). Час утримання: 5,48 хв. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 6,64-6,86 (м, 1 H), 4,43-4,60 (м, 1 H), 3,10-3,29 (м, 1 H), 2,81-2,96 (м, 1 H), 1,84-2,01 (м, 1 H), 1,49-1,72 (м, 2 H), 1,37 (с, 9 H), 0,98-1,14 (м, 3 H), 0,76-0,96 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 252,1 [M+23]⁺.

Проміжний продукт 4: 18,5 г (80,68 ммоль, 33,6% вихід з очищення SFC). Час утримання: 7,79 хв. МС (ESI) m/z 252,1 [M+23]⁺.

Низькомолекулярний рентгеноструктурний аналіз кристалічної структури був проведений для Проміжного продукту 3 і, як було показано, структура являла собою трет-бутил (1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат. Рентгеноструктурний аналіз був наступним. Монокристалічні рентгенівські дифракційні аналізи проводилися на дифрактометрі Bruker Карра APEX CCD, оснащеному Cu K_α радіацією (λ=1,5478). Кристали цільової сполуки вирощували шляхом дифузії з парової фази гексану у розчині гексан/ТГФ. Безбарвні кристали розміром 0,21×0,05×0,03 мм встановлювали на CryoLoop з маслом Paratone. Дані збирали у потоці газоподібного азоту при 120(2)К, використовуючи сканування φ і ω. Відстань від кристала до детектора була 60 мм, використовуючи час змінної експозиції (2 с-20 с) в залежності від θ з шириною сканування 1,0°. Збір даних був завершений на 97,0% до 68,00° в θ. Загалом було зібрано 9000 відображень, що охоплюють індекси, -33≤h≤32, -31≤k≤30, -6≤l≤5. Було виявлено, що 2554 відображення мають незалежну симетрію з R_{int} з 0,0602. Індексуння і подрібнення елементарної комірки кристала вказувало на ромбоєдричну, гексагональну решітку. Було виявлено, що просторова група являє собою R3. Дані були інтегровані за

допомогою програмного забезпечення Bruker SAINT і масштабовані за допомогою програмного забезпечення SADABS. Рішення за допомогою прямих методів (SHELXS) дало повну фазову модель, що відповідає структурі трет-бутил (1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамату.

5 Всі неводневі атоми були уточнені анізотропічно за допомогою повноматричного методу найменших квадратів (SHELXL-97). Всі атоми воднів були вміщені у ходову модель. Їх позиції були обмежені відносно батьківського атома, використовуючи відповідну команду HFIX у SHELXL-97.

10 С. (1R,2R,5R)-5-Аміно-2-метилциклогексанол гідрохлорид. До метанолу (149 мл), що енергійно перемішується, при 0°C додавали ацетилхлорид (15,87 мл, 223 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 10 хв. До цього розчину додавали трет-бутил (1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексилкарбамат (17,08 г, 74,5 ммоль) і суміш перемішували протягом 22 год. при кімнатній температурі. Сиру реакційну суміш концентрували і потім розтирали у порошок з етиловим ефіром (2×300 мл) з одержанням гідрохлориду (1R,2R,5R)-5-аміно-2-метилциклогексанолу (12,2 г, 73,6 ммоль, 99% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,02 (уш. с., 3 H), 4,77 (д, J=5,86 Гц, 1 H), 2,85-3,10 (м, 2 H), 2,03-2,21 (м, 1 H), 1,83 (д, J=11,71 Гц, 1 H), 1,65 (дд, J=13,47, 3,32 Гц, 1 H), 1,24 (кв, J=11,58 Гц, 2 H), 1,12 (дд, J=6,05, 3,32 Гц, 1 H), 0,82-1,03 (м, 4 H).

20 D. 5-Бром-N-трет-бутил-4-(метилтіо)піримідин-2-амін. До 5-бром-2-хлор-4-(метилтіо)піримідину (3 г, 12,53 ммоль) у діоксані (12,53 мл) додавали 2-метилпропан-2-амін (7,93 мл, 75 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом ночі у герметично закритій посудині. Розчинник видаляли при зниженому тиску і твердий залишок розчиняли у 100 мл етилацетату, і промивали 50 мл 1M водного розчину гідрофосфату натрію. Водний шар знову екстрагували 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням 5-бром-N-трет-бутил-4-(метилтіо)піримідин-2-аміну (3,4 г, 12,31 ммоль, 98% вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,61-8,72 (м, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 6,95-7,17 (м, 1 H), 2,48 (с, 2 H), 1,38 (с, 9 H). МС (ESI) m/z 276,0 [M+1]⁺ і 278,2 [M+1]⁺.

30 E. 2-(Трет-бутиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. 5-Бром-N-трет-бутил-4-(метилтіо)піримідин-2-амін (3400 мг, 12,31 ммоль), цинковий пил (201 мг, 3,08 ммоль), ціанід цинку (940 мг, 8,00 ммоль), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен (552 мг, 0,985 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (564 мг, 0,616 ммоль) і ДМФ (20,5 мл) об'єднували і нагрівали при температурі 90°C протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 125 мл етилацетату і 50 мл води і потім фільтрували через шар целіту. Шари фільтрату видаляли і водний шар екстрагували 75 мл етилацетату. Об'єднані шари етилацетату промивали 2×50 мл насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла при зниженому тиску. Сире масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30% етилацетат/гексан) з одержанням 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (2,26 г, 10,17 ммоль, вихід 83%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,37-8,51 (м, 1 H), 7,85-8,10 (м, 1 H), 2,53-2,62 (м, 3 H), 1,41 (с, 9 H). МС (ESI) m/z 223,1 [M+1]⁺.

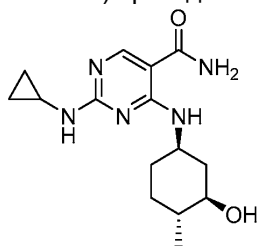
45 F. 2-(Трет-бутиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,6 г, 2,70 ммоль) у ДМСО (7 мл) додавали 6M водний розчин гідроксиду натрію (2,249 мл, 13,49 ммоль) і 30% водний розчин перекису водню (1,530 мл, 13,49 ммоль) при 0°C. Потім суміш перемішували при 50°C протягом 15 хв. Реакційну суміш виливали у воду (40 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування фільтрату при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,462 г, 1,922 ммоль, 71,2% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 241,0 [M+1]⁺.

55 G. 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,1 г, 0,416 ммоль) у хлороформі (12 мл) порціями додавали 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазирин (0,130 г, 0,499 ммоль). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. Додавали етилацетат (1 мл) і завись перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тверді речовини фільтрували, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі з одержанням 2-(трет-бутиламіно)-4-

(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,092 г, 0,359 ммоль, 86% вихід). МС (ESI) m/z 257,3 $[M+1]^+$.

Н. 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,092 г, 0,359 ммоль) і гідрохлориду (1R,2R,5R)-5-аміно-2-метилциклогексанолу (0,065 г, 0,395 ммоль) у ДМФ (2 мл) додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,157 мл, 0,897 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і потім твердий залишок додавали у льодяну воду (20 мл). Одержану суміш енергійно перемішували протягом 1 год. і потім продукт фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,074 г, 0,230 ммоль, 64,1% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,94 (уш. с., 1 H), 8,34 (с, 1 H), 6,69 (уш. с., 1 H), 4,59 (д, $J=5,47$ Гц, 1 H), 3,87 (уш. с., 1 H), 2,92-3,01 (м, 1 H), 2,14 (д, $J=10,15$ Гц, 1 H), 1,91 (д, $J=11,71$ Гц, 1 H), 1,67 (дд, $J=13,28$, 3,12 Гц, 1H), 1,07-1,24 (м, 3 H), 0,91-0,99 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 322,3 $[M+1]^+$.

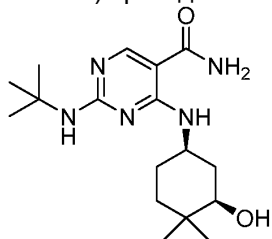
Приклад 33: 2-(Циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-(Циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил. До розчину 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу (362 мг, 1,166 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (5,832 мл) додавали циклопропанамін (0,485 мл, 7,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 5 год. у герметично закритій посудині і потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60% етилацетат/гексан) з одержанням 2-(циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрилу (265 мг, 0,922 ммоль, 79% вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 6,99-8,32 (м, 3 H), 4,54 (д, $J=5,08$ Гц, 1 H), 3,85-4,13 (м, 1 H), 2,80-3,03 (м, 1 H), 2,58-2,75 (м, 1 H), 1,50-2,08 (м, 3 H), 1,03-1,42 (м, 3 H), 0,88 (д, $J=6,25$ Гц, 4 H), 0,29-0,68 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 288,1 $[M+1]^+$.

В. 2-(Циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. 2-(Циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (265 мг, 0,922 ммоль) розчиняли у ДМСО (9,222 мл). До розчину додавали 10 крапель 50% водного розчину гідроксиду натрію, а потім 10 крапель 30% водного розчину перекису водню при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. і потім повільно додавали у 60 мл льодяної води. Одержаний залишок перемішували протягом 30 хв., фільтрували і промивали водою. Тверді речовини сушили у вакуумній печі протягом ночі при 45°C з одержанням 2-(циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду (229 мг, 0,750 ммоль, 81% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,73-8,95 (м, 1 H), 8,18-8,42 (м, 1 H), 7,17-7,37 (м, 1 H), 4,39-4,62 (м, 1 H), 3,75-3,99 (м, 1 H), 2,81-3,06 (м, 1 H), 2,53-2,74 (м, 1 H), 2,09-2,34 (м, 1 H), 1,82-2,05 (м, 1 H), 1,50-1,69 (м, 1 H), 0,99-1,24 (м, 3 H), 0,81-0,98 (м, 4 H), 0,50-0,67 (м, 2 H), 0,26-0,47 (м, 2 H). МС (ESI) m/z 306,3 $[M+1]^+$.

Приклад 34: 2-(Трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 4,4-Диметилциклогекс-2-енол. Боргідрид натрію (5,03 г, 133 ммоль) порціями додавали до перемішаного розчину 4,4-диметилциклогекс-2-енону (15,0 г, 121 ммоль) у метанолі (403 мл) на водяній бані. Після завершення додавання розчин залишали перемішуватися в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли водою (150 мл) і більшу частину метанолу видаляли при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані етилацетатні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла при зниженому тиску з одержанням 4,4-диметилциклогекс-2-енолу (13,4 г, 106 ммоль, 88% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 5,41-5,57 (м, 1 H), 5,24-5,42 (м, 1 H), 4,61 (д, $J=5,47$ Гц, 1 H), 3,82-3,99 (м, 1 H), 1,65-1,83 (м, 1 H), 1,21-1,59 (м, 3 H), 0,93 (д, $J=15,23$ Гц, 6 H).

В. 2-(4,4-Диметилциклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діон. Трифенілфосфін з полімерною основою (32,7 г, 106 ммоль), ізоіндолін-1,3-діон (17,19 г, 117 ммоль) і 4,4-диметилциклогекс-2-енол (13,4 г, 106 ммоль) об'єднували і додавали ТГФ (197 мл). Суміш перемішували і охолоджували до 0°C, потім по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (21,09 мл, 107 ммоль) протягом 2 хв. Реакційну суміш перемішували і залишали повільно нагріватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували до жовтої твердої речовини при зниженому тиску. Додавали етилацетат (200 мл) і одержані тверді речовини знову відфільтровували. Фільтрат етилацетату промивали водою (100 мл), водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% етилацетат/гексан) з одержанням 2-(4,4-диметилциклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (11,59 г, 45,4 ммоль, 42,8% вихід) у вигляді масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,84 (с, 4 H), 5,51-5,62 (м, 1 H), 5,43 (д, $J=10,15$ Гц, 1 H), 4,59-4,74 (м, 1H), 2,14-2,30 (м, 1 H), 1,67-1,81 (м, 1 H), 1,44-1,68 (м, 2 H), 1,09 (с, 3 H), 1,01 (с, 3 H); МС (ESI) m/z 256,2 $[\text{M}+1]^+$.

С. Суміш 2-((1R,2S,3S)-2-бром-3-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1S,2R,3R)-2-бром-3-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1R,2R,3R)-3-бром-2-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1S,2S,3S)-3-бром-2-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону. До розчину 2-(4,4-диметилциклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (11,59 г, 45,4 ммоль) у хлороформі (110 мл) і етанолі (3,83 мл) додавали N-бромсукцинімід (10,34 г, 58,1 ммоль) у вигляді твердої речовини протягом декількох хв. при температурі навколишнього середовища. Після того як додавання було закінчене, реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш промивали 1 М водним розчином тіосульфату натрію (100 мл). Водний шар екстрагували хлороформом (100 мл) і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла. До цього масла додавали 150 мл ТГФ (150 мл) і 1 н водний розчин хлористоводневої кислоти (30 мл). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. ТГФ видаляли при зниженому тиску і водний шар, що залишився, розбавляли етилацетатом (150 мл) і 75 мл сумішшю 1:1 вода:насичений водний розчин бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар знову екстрагували водним розчином етилацетату (75 мл). Об'єднані етилацетатні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-25% етилацетат/гексан) з одержанням суміші 2-((1R,2S,3S)-2-бром-3-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1S,2R,3R)-2-бром-3-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1R,2R,3R)-3-бром-2-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону і 2-((1S,2S,3S)-3-бром-2-гідрокси-4,4-диметилцикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону (11,4 г, 32,4 ммоль, 71,3% вихід). МС (ESI) m/z 374,5 $[\text{M}+1]^+$ і 376,5 $[\text{M}+1]^+$.

Д. Суміш 2-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону і 2-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону. Суміш 2-((1R,2S,3S)-2-бром-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1S,2R,3R)-2-бром-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону, 2-((1R,2R,3R)-3-бром-2-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону і 2-((1S,2S,3S)-3-бром-2-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (5,7 г, 16,18 ммоль) розчиняли у толуолі (90 мл) і метанолі (9 мл). До розчину додавали гідрид трибутилолова (5,66 мл, 21,04 ммоль) протягом 10 хв. через шприц в атмосфері азоту, а потім азобісізобутиронітрил (0,266 г, 1,618 ммоль) однією порцією. Суміш залишали перемішуватися при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50%

етилацетат/гексан), одержуючи суміш 2-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону і 2-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (0,9 г, 3,29 ммоль, 20,35% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,82 (с, 4 H), 4,51-4,80 (м, 1 H), 3,80-4,03 (м, 2 H), 2,84-3,11 (м, 1 H), 1,49-1,67 (м, 3 H), 1,37-1,47 (м, 1 H), 1,22-1,35 (м, 1 H), 1,13 (с, 3 H), 0,80-0,93 (м, 3 H). МС (ESI) m/z 274,0 [M+1]⁺. Для суміші продуктів був проведений низькомолекулярний рентгеноструктурний аналіз кристалічної структури. Рентгеноструктурний аналіз був наступним. Монокристалічні рентгенівські дифракційні аналізи проводилися на дифрактометрі Bruker Каппа APEX-II CCD, оснащеному Мо K_α радіацією (λ = 0,71073 Å) Кристали вирощували шляхом дифузії з парової фази пентану у розчині DCM. Безбарвні кристали розміром 0,25×0,20×0,05 мм встановлювали на CryoLoop з маслом Paratone. Дані збирали у потоці газоподібного азоту при 90(2)K, використовуючи сканування φ і ω. Відстань від кристала до детектора була 60 мм, час експозиції 20 с на каркас, використовуючи ширину сканування 0,5°. Збір даних був завершений на 100% до 25,00° в θ. Загалом було зібрано 10827 відображень, що охоплюють індекси, -21≤h≤12, -7≤k≤8, -28≤l≤29. Було виявлено, що 2892 відображення мають незалежну симетрію з R_{int} з 0,0821. Індексунання і подрібнення елементарної комірки кристала вказувало на ромбоєдричну, гексагональну решітку. Було виявлено, що просторова група являє собою Pbcn. Дані були інтегровані за допомогою програмного забезпечення Bruker SAINT і масштабовані за допомогою програмного забезпечення SADABS. Рішення за допомогою прямих методів (SHELXS) дало повну фазову модель, що відповідає структурі суміші енантімерної пари 2-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону і 2-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону.

Всі неводневі атоми були уточнені анізотропічно за допомогою повноматричного методу найменших квадратів (SHELXL-97). Всі атоми воднів були вміщені у ходову модель. Їх позиції були обмежені відносно батьківського атома, використовуючи відповідну команду HFIX у SHELXL-97.

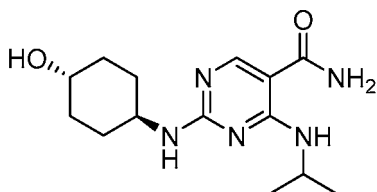
Е. Суміш (1R,5R)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанол гідрохлориду і (1S,5S)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанол гідрохлориду. До суміші 2-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону і 2-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (1,1 г, 4,02 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали гідразин гідрат (0,195 мл, 4,02 ммоль). Одержаний розчин залишали перемішуватися при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і потім рН підкислювали до <2, додаючи концентрований водний розчин хлористоводневої кислоти. Залишок відфільтровували, промивали етанолом і потім одержаний фільтрат концентрували до 20 мл при зниженому тиску. Додавали еквівалентний об'єм води і цю суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв. Тверді речовини відфільтровували, промивали водою і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини, яку сушили у вакуумній печі протягом декількох годин з одержанням суміші гідрохлориду (1R,5R)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанолу і гідрохлориду (1S,5S)-5-аміно-2,2-диметилцикло-гексанолу (835 мг, 4,65 ммоль, 115% вихід), яку використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,87-8,21 (м, 3 H), 2,98-3,23 (м, 1 H), 2,75-3,02 (м, 1 H), 1,49-1,92 (м, 2H), 1,26-1,47 (м, 3 H), 0,96-1,16 (м, 1 H), 0,48-0,93 (м, 6 H).

Ф. 2-(Трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід і 2-(трет-бутиламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 2-(трет-бутиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (375 мг, 1,46 ммоль) і суміші гідрохлориду (1R,5R)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанолу і гідрохлориду (1S,5S)-5-аміно-2,2-диметилцикло-гексанолу (342 мг, 1,902 ммоль) у ДМФ (4,877 мл) додавали ДІЕА (0,767 мл, 4,39 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і потім очищали, використовуючи поліпрепаративну ВЕРХ зі зворотною фазою (5-80% ацетонітрil + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску і ще раз розчиняли у суміші етилацетату (125 мл) і насиченого водного розчину бікарбонату натрію (50 мл). Шари видаляли і водний шар екстрагували етилацетатом (75 мл). Об'єднані етилацетатні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонат еквів.) і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням масла, яке розтирали у порошок з діетиловим ефіром і ще раз концентрували з одержанням твердих речовин. Тверді речовини

сушили протягом декількох годин у вакуумній печі при 45°C з одержанням суміші 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду і 2-(трет-бутиламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (373 мг, 1,112 ммоль, 76% вихід).

G. Розділення SFC суміші 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду і 2-(трет-бутиламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду. Суміш енантіомерів 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду і 2-(трет-бутиламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (373 мг) розділяли за допомогою препаративної хіральної SFC, використовуючи колонку ChiralPak AD-H, 250×30 мм I.D. з ізократичним 32% етанолом + 0,1% гідроксидом амонію в CO₂ градієнті при швидкості потоку 50 мл/хв. Ізомер, елюйований швидше, був позначений як пік 1 і 155 мг (0,462 ммоль) було одержано. Ізомер, елюйований повільніше, був позначений як пік 2 і 170,0 мг (0,502 ммоль) було одержано. Пік 1: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,82-9,11 (м, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 6,50-6,82 (м, 1 H), 4,40-4,72 (м, 1 H), 3,72-4,01 (м, 1 H), 3,01-3,25 (м, 1 H), 1,83-1,99 (м, 1 H), 1,65-1,81 (м, 1 H), 1,37 (с, 13 H), 0,89-0,95 (м, 3 H), 0,72-0,88 (м, 3 H). МС (ESI) m/z 336,2 [M+1]⁺. Пік 2: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,52 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,15 (дт, J = 11,3, 4,6 Гц, 1H), 1,90 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,40 (с, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,34-1,05 (м, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,82 (с, 3H). МС (ESI) m/z 336,2 [M+1]⁺. За допомогою порівняння сили SAR з аналогічними сполуками з відомою абсолютною стереохімією, як наведено у даному описі, Пік 1 був позначений як 2-(трет-бутиламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. Пік 2 був позначений як 2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід.

Приклад 35: 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(ізопропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід



A. Етил 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. Етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (900 г, 3,87 моль), етанол (12 л), ДІЕА (876 мл, 5,05 моль) та ізопропіламін (379 мл, 4,45 моль) об'єднували і змішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Додавали додаткову порцію кількості ізопропіламіну (50 мл, 0,59 моль) і суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і сирий продукт розбавляли водою (2 л). Водний шар екстрагували хлороформом (2×3 л). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням етил 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (1042 г, 4,08 моль, >100% вихід, забруднений слідовими кількостями ДІЕА) у вигляді світло-коричневого масла, яке використовували без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 256,4 [M+1]⁺.

B. 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. Етил 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (1042 г, 4,08 моль, >100%, забруднений слідовими кількостями ДІЕА) розчиняли в етанолі (10 л) і до одержаного розчину додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (3,87 л, 7,74 моль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища і потім концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину розбавляли 2 л води і потім промивали метил трет-бутил ефіром (2×1,2 л). рН водного шару підкислювали до рН 4,2-4,5 за допомогою 2н водного розчину хлористоводневої кислоти. Одержані тверді речовини збирали шляхом фільтрації, промивали водою (2 л) і гексаном (2 л) і потім сушили протягом ночі у вакуумній печі при 45°C з одержанням 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (848 г, 96,5% вихід протягом 2 стадій) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 228,1 [M+1]⁺.

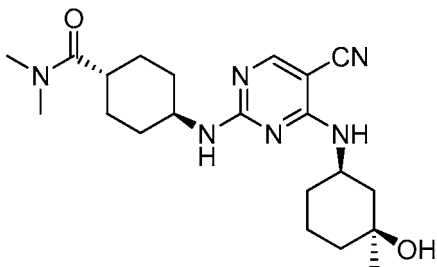
C. 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (180 г, 0,792 моль) і HOBt (123 г, 0,911 моль) у безводному ТГФ (6,9 л) по краплях додавали суміш EDC (174,6 г, 0,911 моль) в ацетонітрилі (3,7 л) при температурі навколишнього середовища. Суміш перемішували протягом 1 год. при температурі навколишнього середовища і потім по краплях додавали водний розчин гідроксиду амонію (989 мл, 28-30% концентрували, 10 екв.) протягом 30 хв. Одержану суміш нагрівали при

акуратному кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 год. і потім концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину, що залишилася, розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 л) і потім екстрагували двічі етилацетатом (9 л і 2 л, відповідно). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (4 л), водою (4 л), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (171,2 г, 95,5% вихід) у вигляді твердої речовини. МС (ESI) m/z 227,4 $[M+1]^+$.

D. 4-(ізопропіламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-(ізопропіламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (170 г, 0,751 моль) у хлороформі (22 л) порціями додавали 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридин (235,6 г, 0,902 моль) і одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали додаткову порцію 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридину (19,6 г, 0,075 моль) і суміш потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. Тверді речовини насичували етилацетатом (1,5 л) при температурі навколишнього середовища протягом 1 год., фільтрували, промивали етилацетатом (250 мл) і сушили у вакуумній печі протягом ночі при 45°C з одержанням 4-(ізопропіламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (167,7 г, 92% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 243,2 $[M+1]^+$.

E. 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід. Суміш (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (262,4 г, 2,278 моль) і безводного ДМФ (79 мл) нагрівали до 100°C. До цієї суміші порціями додавали 4-(ізопропіламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід (157,7 г, 0,651 моль). Одержану суміш залишали перемішуватися в атмосфері азоту при 110°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення ДМФ. До твердої речовини, що залишилася, додавали воду (2 л) і суміш екстрагували етилацетатом (3×2 л). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2×2 л), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску доти, доки об'єм, що залишився, не досягав 500 мл. Одержану речовину фільтрували і промивали етилацетатом (800 мл). Продукт сушили при 45°C у вакуумній печі протягом ночі. Продукт розтирали у порошок з водою (2,1 л) протягом 4,5 год. при 50°C, фільтрували і потім сушили при 45°C у вакуумній печі протягом ночі з одержанням 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксаміду (134 г, 70% вихід); ^1H -ЯМР (499 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 8,71-9,01 (м, 1 Н), 8,33 (уш. с., 1 Н), 7,42-7,70 (м, 1 Н), 6,67-7,12 (м, 2 Н), 4,51 (д, $J=3,94$ Гц, 1 Н), 3,98-4,25 (м, 1 Н), 3,51-3,77 (м, 1 Н), 3,34-3,41 (м, 1 Н), 1,82 (уш. с., 4 Н), 1,06-1,33 (м, 10 Н). МС (ESI) m/z 294,1 $[M+1]^+$.

Приклад 36: (1R,4r)-4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексил-аміно)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксамід



A. трет-бутил (1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)циклогексилкарбамат. Суміш (1r,4r)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклогексанкарбонової кислоти (7,5 г, 30,8 ммоль), EDC (20,09 г, 105 ммоль), HOBT (16,05 г, 105 ммоль) в NMP (60 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали розчин диметиламіну (46,2 мл, 92 ммоль) (2,0 М у ТГФ) і реакційну суміш перемішували протягом 2 днів. Додавали воду і етилацетат, і фази розділяли. Органічну фазу двічі промивали насиченим водним розчином карбонату калію, а потім 1М водним розчином хлористого водню і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник упарювали з одержанням цільового продукту (5,8 г, 19,3 ммоль, 96% вихід). МС (ESI) m/z 271,4 $[M+1]^+$.

B. Гідрохлорид (1r,4r)-4-аміно-N,N-диметилциклогексанкарбоксаміду. Трет-бутил (1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)циклогексилкарбамат (8,27 г, 30,6 ммоль) розчиняли у діоксані (110 мл) і додавали хлористоводневу кислоту (38,5 мл, 1267 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., додавали толуол і розчинник упарювали з одержанням продукту (6,0 г, 29,0 ммоль, 95% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 8,22 (уш. с., 3 Н),

3,01 (с, 3 H), 2,86 2,98 (м, 1 H), 2,79 (с, 3 H), 1,93 2,04 (м, 2 H), 1,72 (д, J=7,81 Гц, 2 H), 1,31 1,48 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 171,4 [M+1]⁺.

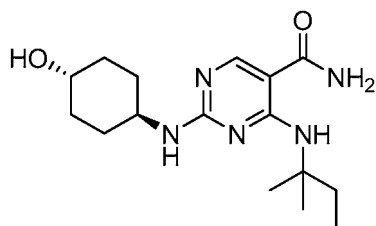
С. (1r,4r)-4-(5-Бром-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилцикло-гексанкарбоксамід. До суспензії, що перемішується, 5-бром-2-хлор-4-(метилтіо)піримідину (1,5 г, 6,26 ммоль) в етанолі (7,5 мл) додавали гідрохлорид (1r,4r)-4-аміно-N,N-диметилциклогексанкарбоксаміду (1,618 г, 7,83 ммоль) і DIEA (3,28 мл, 18,79 ммоль). Одержану суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Етанол видаляли при зниженому тиску і тверду речовину, що залишилася, очищали, використовуючи хроматографію на силікагелі (0-90% етилацетат у гексані) з одержанням (1r,4r)-4-(5-бром-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксаміду (1085 мг, 2,91 ммоль, 46,4% вихід). МС (ESI) m/z 373,0 [M+1]⁺, 375,2 [M+1]⁺.

Д. (1r,4r)-4-(5-Ціано-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилцикло-гексанкарбоксамід. (1r,4r)-4-(5-Бром-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксамід (500 мг, 1,339 ммоль), цинковий пил (21,90 мг, 0,335 ммоль), ціанід цинку (102 мг, 0,871 ммоль), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцен (60,0 мг, 0,107 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (61,3 мг, 0,067 ммоль) і N,N-диметилацетамід (2,178 мл) об'єднували, і одержану суміш перемішували і нагрівали при температурі 90°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (125 мл) і водою (50 мл) і фільтрували через шар целіту. Фільтрувальні шари видаляли і водний шар екстрагували етилацетатом (75 мл). Об'єднані етилацетатні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла при зниженому тиску. Масло очищали використовуючи хроматографію на силікагелі (0-10% метанол у ДХМ) з одержанням (1r,4r)-4-(5-ціано-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксаміду (400 мг, 1,252 ммоль, 93% вихід) у вигляді твердої речовини. МС (ESI) m/z 320,2 [M+1]⁺.

Е. (1r,4r)-4-(5-Ціано-4-(метилсульфоніл)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксамід. До розчину (1r,4r)-4-(5-ціано-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксаміду (400 мг, 1,252 ммоль) в NMP (6,261 мл) при 0°C додавали mCPBA (702 мг, 3,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 0°C і потім при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчин потім використовували безпосередньо у наступній стадії без додаткового очищення, передбачаючи теоретичний вихід (1r,4r)-4-(5-ціано-4-(метилсульфоніл)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилцикло-гексанкарбоксаміду (440 мг, 1,25 ммоль, 100% вихід). МС (ESI) m/z 352,3 [M+1]⁺.

Ф. (1R,4r)-4-(5-Ціано-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексил-аміно)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексанкарбоксамід. До розчину (1r,4r)-4-(5-ціано-4-(метилсульфоніл)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилцикло-гексанкарбоксаміду (440 мг, 1,252 ммоль) в NMP (6,261 мл) додавали гідрохлорид (1S,3R)-3-аміно-1-метилциклогексанолу (259 мг, 1,565 ммоль) і DIEA (1,312 мл, 7,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 год. і потім залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очищали, використовуючи напівпрепаративну ВЕРХ зі зворотною фазою (5-60% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубки SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO3 для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонатного еквівалента на трубку), концентрували при зниженому тиску і сушили протягом ночі у вакуумній печі при 45°C з одержанням (1R,4r)-4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексил-аміно)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексан-карбоксаміду (138 мг, 0,345 ммоль, 27,5% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,11 (с, 1 H), 7,58 (д, J=7,81 Гц, 2 H), 4,70-5,01 (м, 1 H), 4,12-4,42 (м, 2 H), 3,52-3,79 (м, 1 H), 3,00 (с, 3 H), 2,79 (с, 3 H), 1,21-2,07 (м, 16 H), 1,03-1,20 (м, 3 H). МС (ESI) m/z 401,5 [M+1]⁺.

Приклад 37: 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексил-аміно)-4-(трет-пентил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



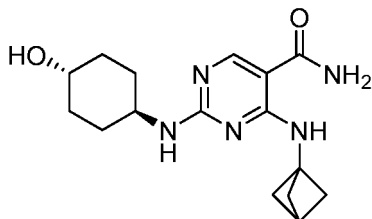
А. 2-(Метилтіо)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 4-Хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил (500 мг, 2,69 ммоль) розчиняли у ДМФ (5 мл), додавали 2-метилбутан-2-амін (0,378 мл, 3,24 ммоль) і ДІЕА (1,411 мл, 8,08 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. РХ-МС показала, що маса цільового продукту мала домінуючий пік і вихідного продукту не залишалося. Реакційну суміш охолоджували і розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали один раз насиченим сольовим розчином, а потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і конденсували. Сиру речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-80% етилацетат у гексані протягом 1650 мл; 40 мл/хв.). Фракції продукту об'єднували, упарювали і сушили у високому вакуумі з одержанням 2-(метилтіо)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (359 мг, 1,519 ммоль, 56,4% вихід) у вигляді білої твердої речовини; МС (ESI) m/z 236,9 $[M+1]^+$.

В. 2-(Метилсульфоніл)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 2-(Метилтіо)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрил (350 мг, 1,481 ммоль) розчиняли в NMP (5 мл) і охолоджували до 0°C, а потім порціями додавали mCPBA (664 мг, 2,96 ммоль). Реакційну суміш підтримували при 0°C і залишали повільно нагріватися при кімнатній температурі. Через 2 год. РХ-МС показала цільовий продукт у вигляді домінантного піка і відсутність вихідного продукту. Сиру реакційну суміш безпосередньо використовували у наступній стадії, передбачаючи теоретичний вихід сульфону; МС (ESI) m/z 269,2 $[M+1]^+$.

С. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрил. До сирій реакційної суміші з попередньої стадії додавали гідрохлорид (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (269 мг, 1,775 ммоль) і ДІЕА (1,034 мл, 5,92 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при температурі 70°C протягом ночі. РХ-МС показала домінуючим цільовий продукт і відсутність вихідного продукту. Реакційну суміш охолоджували і потім розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали один раз насиченим сольовим розчином, а потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Речовину очищали за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ (5-80% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднували і концентрували при зниженому тиску до об'єму <5 мл. Речовину потім нейтралізували насиченим бікарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину розчиняли у метанолі і промивали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres PL-HCO₃, елюючи метанолом. Упарювання розчинника при зниженому тиску давало 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрил (200 мг, 0,659 ммоль, 45% вихід) у вигляді білої твердої речовини; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,07-8,24 (м, 1 H), 7,24-7,63 (м, 1 H), 5,67-5,95 (м, 1 H), 4,56 (д, J=4,69 Гц, 1 H), 3,35-3,60 (м, 2 H), 1,74-1,96 (м, 6 H), 1,09-1,43 (м, 10 H), 0,72-0,86 (м, 3 H); МС (ESI) m/z 304,1 $[M+1]^+$.

Д. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбоксамід. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбонітрил (141 мг, 0,465 ммоль) розчиняли у ДМСО (3 мл) і додавали 10 крапель 50% водного розчину гідроксиду натрію і 10 крапель 30% водного розчину перекису водню при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім нагрівали при температурі 50°C. Через 30 хв. РХ-МС показала цільовий продукт у вигляді домінантного піка і відсутність вихідного продукту. Реакційну суміш охолоджували і повільно додавали до ~50 мл льодяної води. Одержану речовину залишали перемішуватися протягом 3 год., а потім фільтрували і сушили у високому вакуумі при 60°C протягом ночі. Одержували 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбоксамід (125 мг, 0,389 ммоль, 84% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,14 (с, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 7,00 (д, J=7,81 Гц, 1 H), 4,53 (д, J=4,29 Гц, 1 H), 3,38 (д, J=3,51 Гц, 2 H), 1,74-1,92 (м, 6 H), 1,36 (с, 7 H), 1,13-1,31 (м, 4 H), 0,80 (т, J=7,42 Гц, 3 H); МС (ESI) m/z 322,0 $[M+1]^+$.

Приклад 38: 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Етил 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат. Суміш етил 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (200 г, 0,86 моль), гідрохлориду біцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (171 г, 1,11 моль; одержаний відповідно до *Org. Lett.*, 13(17): 4746-

4748 (2011)) і ДІЕА (278 г, 2,15 моль) в етанолі (2,4 л) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після завершення реакції, розчинники концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який розбавляли водою (1 л). Водний шар екстрагували хлороформом (2×1 л) і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Упарювання розчинників давало цільову сполуку (231 г, 0,83 моль, 96% вихід) у вигляді світло-коричневого масла, яке було забруднене слідовими кількостями ДІЕА. Цей продукт використовували у наступній реакції без додаткового очищення; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 8,61 (с, 2H), 4,30 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,51 (с, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

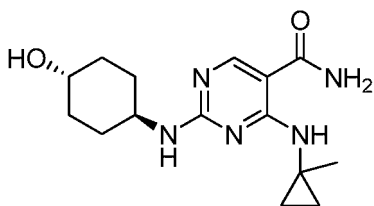
В. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислота. Етил 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилат (120 г, 0,43 моль) розчиняли в етанолі (1,5 л), а потім додавали водний розчин гідроксиду натрію (530 мл, 1,06 моль, 2M) і одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього розчинник упарювали при зниженому тиску (температура бані <42°C). Суміш розбавляли 500 мл води і промивали трет-бутилметиловим ефіром (2×500 мл). Водний шар обробляли водним розчином хлористоводневої кислоти (2N) до рН 4,2-4,5. Одержані тверді речовини збирали шляхом фільтрації, а потім промивали водою (500 мл) і гексаном (500 мл). Вологий фільтр сушили при зниженому тиску протягом ночі при 45°C, з одержанням цільової сполуки (108 г, 0,43 моль, 100% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини (116 мг, 0,365 ммоль, 54,7% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 8,52 (с, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,24 (с, 6H).

С. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (108 г, 0,43 моль) і HOBt (67 г, 0,49 моль) у безводному ТГФ (4 л) по краплях додавали суміш EDC (94 г, 0,49 моль) в ацетонітрилі (2 л) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, по краплях додавали водний гідроксид амонію (600 мл, 28-30% концентрували, 10 екв.) протягом 30 хв., а потім суміш нагрівали до акуратного кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 год. (60±5°C). Після цього всі розчинники видаляли при зниженому тиску, пасту/тверду речовину, що залишилася, розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2 л), і одержану суспензію фільтрували з одержанням цільової сполуки (100 г, 0,4 моль, 93% вихід) у вигляді не зовсім білої пухкої твердої речовини; MS(ESI): m/z 251,1 [M+1]⁺.

Д. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (76 г, 0,304 моль) у хлороформі (7 л) додавали 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридин (143 г, 0,547 моль, 1,8 екв.) і одержаний світло-жовтий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини, який розбавляли етилацетатом (1,5 л) і завесь перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Одержану суспензію фільтрували, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки (73 г, 0,274 моль, 90% вихід) у вигляді білої твердої речовини; MS(ESI): m/z 267,0 [M+1]⁺.

Е. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. Суміш (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (151,4 г, 1,314 моль) і безводного ДМФ (500 мл) нагрівали при ~100°C. До цієї суміші порціями додавали 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метил-сульфініл)піримідин-5-карбоксамід (100 г, 0,376 моль) в атмосфері азоту і реакційну суміш перемішували при 110°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до ~45°C і ДМФ видаляли при зниженому тиску з подальшим додаванням води (500 мл) і етилацетату (500 мл). Одержану білу завесь фільтрували і промивали етилацетатом (50 мл). Тверду речовину сушили при 55°C у вакуумі протягом 48 год. з одержанням 100 г сирого продукту. Для видалення слідових кількостей органічного розчинника сирий продукт суспендували у воді (1 л) і перемішували протягом 4,5 год., підтримуючи внутрішню температуру при 50±1°C. Завесь фільтрували при 45-50°C і промивали водою (50 мл). Вологий фільтр сушили у вакуумі при 45-50°C протягом 48 год. з одержанням цільової сполуки (92 г, 0,289 моль, 77% вихід); ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ ч/млн 8,26 (с, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,56-3,58 (м, 1H), 2,47 (с, 1H), 2,18 (с, 6H), 1,98-2,06 (м, 4H), 1,32-1,39 (м, 4H); MS(ESI): m/z 318,1 [M+1]⁺.

Приклад 39: 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. (1r,4r)-4-(5-Бром-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)-циклогексанол. 3-Літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана температурним контролером J-KEM, механічною мішалкою і трубкою для подачі азоту. Колбу наповнювали 5-бром-2-хлор-4-(метилтіо)піримідином (100 г, 417,5 ммоль), (1r,4r)-4-аміноцикло-гексанолом (76,4 г, 663,4 ммоль) і етанолом (1 л). Додавали ДІЕА (109 мл, 626,3 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (1:1 гексан/етилацетат) аналіз через 20 год. показав завершення реакції. Реакційну суміш залишали охолоджуватися при кімнатній температурі. Додавали воду (300 мл) і поступово утворювався осад. Тверду речовину фільтрували і промивали водою з одержанням 111,7 г білої твердої речовини. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до напівтвердої речовини. З напівтвердою речовиною утворювали завись в 1:1 гексані/етилацетаті і фільтрували з одержанням додаткової порції 12,1 г білої твердої речовини. Дві партії об'єднували з одержанням 123,8 г (93%) (1r,4r)-4-(5-бром-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)циклогексанолу у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 318, 320 [M+1]⁺.

В. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбо-нітрил. 2-Літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана температурним контролером J-KEM, механічною мішалкою і трубкою для подачі азоту. Колбу наповнювали атмосферою азоту з (1r,4r)-4-(5-бром-4-(метилтіо)піримідин-2-іламіно)циклогексанолом (123,8 г, 389 ммоль), ціанідом цинку (29,2 г, 249 ммоль), цинковим пилом (6,36 г, 97 ммоль) і N,N-диметилацетамідом (478 мл). Додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (17,8 г, 0,05 екв.) і 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен (17,25 г, 0,08 екв.), і суміш очищали азотом. Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом ночі. ТШХ (2:1 етилацетат/гексан) аналіз через 17 год. вказував на завершення реакції. Реакційну суміш залишали охолоджуватися при кімнатній температурі і розбавляли етилацетатом (2 л). Суміш фільтрували через короткий шар і шар промивали етилацетатом (3×400 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (1 л) і сольовим розчином (400 мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували для видалення більшої частини розчинника і утворювався бежовий осад. Тверді речовини фільтрували і промивали етилацетатом (2×50 мл) з одержанням 55 г (54%) 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу у вигляді бежової твердої речовини. МС (ESI) m/z 265 [M+1]⁺.

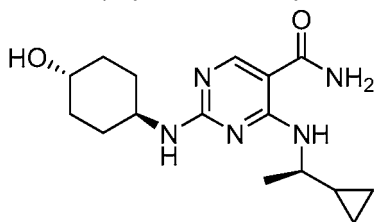
С. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрил і 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метил-сульфоніл)піримідин-5-карбонітрил. До перемішаного безбарвного розчину 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,700 г, 2,65 ммоль) в NMP (10 мл) додавали mCPBA (1,306 г, 5,83 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. до завершення реакції, на що вказувала PX-МС. Реакційну суміш переносили у наступну стадію без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 281,4 [M+1]⁺ і 297,2 [M+1]⁺.

Д. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопропіл-аміно)піримідин-5-карбонітрил. До реакційної суміші 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбонітрилу і 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу з попередньої стадії додавали ДІЕА (2,78 мл, 15,89 ммоль) і гідрохлорид 1-метилциклопропанаміну (0,627 г, 5,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. Після завершення реакції, на що вказувала PX-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-80% етилацетату у гексані. Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-((1s,4s)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрилу (0,147 г, 19% вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ESI) m/z 288,2 [M+1]⁺.

Е. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрил (0,225 г, 0,783 ммоль) розчиняли у ДМСО (15 мл). У реакційну суміш додавали гідроксид натрію (50% мас., 175 мкл, 0,783 ммоль) і 30% перекис водню (175 мкл, 1,543 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 год. Після

завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і виливали у 300 мл льодяної води. Водний шар екстрагували 20% ізопропанолом у хлороформі (х3) і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Сиру суміш очищали хроматографією зі зворотною фазою на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-90% метанол у воді. Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,181 г, 76% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,10 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,06 (д, J = 7,42 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 4,30 Гц, 1H), 3,59-3,70 (м, 1H), 3,35-3,46 (м, 1H), 1,96 (д, J = 9,76 Гц, 1H), 1,85 (д, J = 9,76 Гц, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,20-1,34 (м, 4H), 0,81-0,89 (м, 1H), 0,58-0,71 (м, 4H); МС (ESI) m/z 306,4 [M+1]⁺.

Приклад 40: 4-((R)-1-Циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



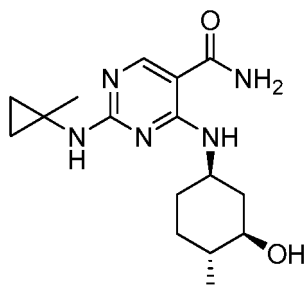
А. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 2-Літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана температурним контролером J-КЕМ, механічною мішалкою і трубкою для подачі азоту. Колбу наповнювали 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилом (54 г, 204,3 ммоль; синтез описаний у даному описі) і ДМСО (270 мл), і розчин охолоджували до 0°C. До реакційної суміші повільно додавали гідроксид натрію (170 мл, 1021 ммоль, 6 М у воді) і розчин перекису водню (99 мл, 1021 ммоль, 35% у воді). Спостерігалася екзотермічна реакція до 30°C. Реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 15 хв. ТШХ (10% метанол/етилацетат) аналіз вказував на завершення реакції. Суміш охолоджували до 10°C, розбавляли водою (800 мл) і перемішували протягом 10 хв. Суміш фільтрували з одержанням 18 г сирової твердої речовини. Для відновлення більшої кількості продукту, фільтрат екстрагували етилацетатом (18×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (75 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням 33 г сирової твердої речовини. Сиру тверду речовину об'єднували і очищали на силікагелі, елюючи 0-15% метанолом/етилацетатом з одержанням 26 г не зовсім білої твердої речовини. Утворювали завись твердої речовини в ацетонітрилі і фільтрували з одержанням 19,5 г (33%) 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду у вигляді не зовсім білої твердої речовини; МС (ESI) m/z 283,3 [M+1]⁺.

В. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід і 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До жовтого розчину, що перемішується, 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,400 г, 1,42 ммоль) в NMP (5 мл) додавали mCPBA (0,635 г, 2,83 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. до завершення реакції, на що вказувала РХ-МС. Реакційну суміш переносили у наступну стадію без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 298,0 [M+1]⁺ і 315,1 [M+1]⁺.

С. 4-((R)-1-Циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До реакційної суміші 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду з попередньої реакції додавали ДІЕА (1,56 мл, 8,95 ммоль) і (R)-1-циклопропілетанамін (0,254 г, 2,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували і очищали хроматографією зі зворотною фазою на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-90% метанолу у воді. Цільові фракції очищали знову за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-15% метанолу, насиченого амонієм, у ДХМ, а потім за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (0-50% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубки SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонатного еквівалента на трубку), і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,104 г, 22% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,87-9,10 (м, 1H), 8,32

(уш. с., 1H), 6,68-7,02 (м, 1H), 4,51 (д, J = 3,94 Гц, 1H), 3,52-3,72 (м, 2H), 3,36 (уш. с., 1H), 1,82 (уш. с., 4H), 1,12-1,32 (м, 8H), 0,95 (д, J = 6,89 Гц, 1H), 0,25-0,50 (м, 3H), 0,10-0,23 (м, 1H); МС (ESI) m/z 320,1 [M+1]⁺.

Приклад 41: 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 5-Бром-N-(1-метилциклопропіл)-4-(метилтіо)піримідин-2-амін. До суспензії, що перемішується, 5-бром-2-хлор-4-(метилтіо)піримідину (1,0 г, 4,18 ммоль) в етанолі (6,0 мл) додавали гідрохлорид 1-метилциклопропанамін (0,674 г, 6,26 ммоль) і ДІЕА (2,188 мл, 12,53 ммоль). Суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-20% етилацетату у гексані. Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 5-бром-N-(1-метилциклопропіл)-4-(метилтіо)піримідин-2-аміну (0,665 г, 58% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 276,2 [M+1]⁺.

В. 2-(1-Метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. Чорну суспензію 5-бром-N-(1-метилциклопропіл)-4-(метилтіо)піримідин-2-аміну (0,665 г, 2,425 ммоль), цинку (0,040 г, 0,606 ммоль), ціаніду цинку (0,185 г, 1,577 ммоль), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцену (0,109 г, 0,194 ммоль), трис(добензиліден-ацетон)дипаладію (0) (0,111 г, 0,121 ммоль) і N,N'-диметилацетаміду (6 мл) промивали азотом і нагрівали при температурі 90°C протягом 16 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш розбавляли 125 мл етилацетату і 50 мл води, і фільтрували через шар целіту. Шари фільтрату видаляли і водний шар екстрагували 75 мл етилацетату. Об'єднані етилацетатні шари промивали 2×50 мл насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла. Сире масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-30% етилацетату у гексані. Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,449 г, 84% вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ESI) m/z 221,2 [M+1]⁺.

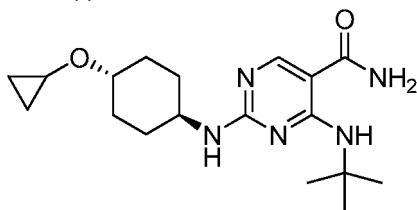
С. 2-(1-Метилциклопропіламіно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрил. До перемішаного безбарвного розчину 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)-піримідин-5-карбонітрилу (0,449 г, 2,04 ммоль) в NMP (6 мл) додавали mCPBA (1,142 г, 5,10 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. до завершення реакції, на що вказувала РХ-МС. Реакційну суміш переносили у наступну стадію без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 253,3 [M+1]⁺.

Д. 4-((3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіл-аміно)піримідин-5-карбонітрил. До реакційної суміші 2-(1-метилциклопропіл-аміно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу з попередньої стадії додавали ДІЕА (2,14 мл, 12,22 ммоль) і гідрохлорид (1R,2R,5R)-5-аміно-2-метилциклогексанолу (0,371 г, 2,241 ммоль; синтез описаний у даному описі). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0%-60% етилацетату у гексані. Фракції продукту об'єднували і концентрували з одержанням 4-((3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрилу (0,185 г, 30% вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ESI) m/z 302,1 [M+1]⁺.

Е. 4-((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід. 4-((3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрил (0,181 г, 0,601 ммоль) розчиняли у ДМСО (6 мл). Додавали десять крапель 50% водного розчину гідроксиду натрію (0,047 мл, 0,901 ммоль) і десять крапель 30% водного розчину перекису водню при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-

МС і ТШХ, реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і виливали у 300 мл льодяної води. Водний шар екстрагували 20% iPrOH/хлороформ (х3) і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Сиру суміш очищали за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (0-50% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО, протягом 30 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубки SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO₃ для видалення ТФО (0,9 ммоль бікарбонатного еквівалента на трубку) і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилцикло-пропіламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,069 г, 36% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,79-8,92 (м, 1H), 8,28-8,39 (м, 1H), 7,32-7,48 (м, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,83-3,97 (м, 1H), 2,89-3,08 (м, 1H), 2,18-2,31 (м, 1H), 1,97-2,08 (м, 1H), 1,61-1,74 (м, 1H), 1,35 (с, 4H), 1,05-1,26 (м, 1H), 0,94 (д, J = 6,64 Гц, 5H), 0,66 (с, 3H), 0,54 (уш. с., 3H); МС (ESI) m/z 320,2 [M+1]⁺.

Приклад 42: 4-(Трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексил)ізоіндолін-1,3-діон. Перемішаний розчин ізобензофуран-1,3-діону (90 г, 0,6 моль) і (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (70 г, 0,6 моль) у толуолі (250 мл) і ДМФ (250 мл) перемішували при 130°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі, додавали воду і продукт фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини, який використовували у наступній стадії без додаткового очищення (119 г, 0,48 моль, вихід: 81%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,84-7,79 (м, 2H), 7,72-7,68 (м, 2H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 2,40-2,29 (квд, J1=3,4 Гц, J2=130 Гц, 2H), 2,12-2,09 (дд, J=6,2 Гц, 2H), 1,78-1,74 (дд, J=6,6 Гц, 2H), 1,49-1,39 (квд, J1=3,3 Гц, J2=125 Гц, 2H).

В. 2-((1r,4r)-4-(Вінілокси)циклогексил)ізоіндолін-1,3-діон. Паладій ацетат (11 г, 0,048 моль) в етоксіетані (500 мл) перемішували при 0°C протягом 15 хв., а потім додавали розчин 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (118 г, 0,48 моль) в етоксіетані (1000 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 3 днів. Після чого суміш охолоджували при кімнатній температурі, фільтрували і промивали етилацетатом. Одержаний фільтрат концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (16,7%-25% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку у вигляді білої твердої речовини (80 г, 0,29 моль, вихід: 61%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,84-7,80 (м, 2H), 7,72-7,68 (м, 1H), 6,37-6,32 (дд, J=6,4 Гц, 1H), 4,34-4,30 (дд, J=1,2 Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,04-4,02 (дд, J=2,0 Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 2,40-2,29 (квд, J1=3,4 Гц, J2=130,6 Гц, 2H), 2,21-2,17 (дд, J=6,4 Гц, 2H), 1,82-1,78 (дд, J=6,4 Гц, 2H), 1,53-1,43 (квд, J1=3,3 Гц, J2=126,6 Гц, 2H).

С. 2-((1r,4r)-4-Циклопропоксициклогексил)ізоіндолін-1,3-діон. До суміші, що перемішується, діетилового ефіру (100 мл) і гідроксиду калію (2,5 н, 50 мл) додавали 1-нітросечовину (38 г, 0,37 моль) при 0°C. Через 15 хв. ефірну фазу збирали і обережно додавали до суміші 2-((1r,4r)-4-(вінілокси)цикло-гексил)ізоіндолін-1,3-діону (10 г, 36,9 ммоль) і ацетату паладію (826 мг, 3,69 ммоль) у діетиловому ефірі (100 мл) і ДХМ (100 мл). Одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 0,5 год. Процедуру відновлення і додання ефірного розчину діазометану потім повторювали три рази. Після того, як реакція завершувалася, тверду речовину у реакційній суміші відфільтровували, фільтрат збирали і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (25% етилацетат у петролейному ефірі, потім 33% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням 2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (9,3 г, 32,6 ммоль, вихід: 88%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,84-7,79 (м, 2H), 7,72-7,67 (м, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 2,38-2,27 (квд, J1=3,6 Гц, J2=130,6 Гц, 2H), 2,21-2,18 (дд, J=6,4 Гц, 1H), 1,79-1,76 (дд, J=6,4 Гц, 2H), 1,50-1,33 (квд, J1=3,5 Гц, J2=126 Гц, 2H), 0,60-0,56 (м, 2H), 0,50-0,46 (м, 2H).

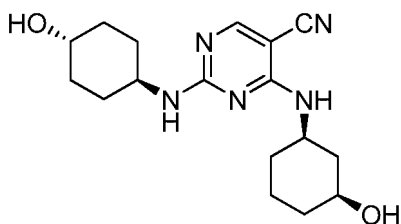
Д. (1r,4r)-4-Циклопропоксициклогексанамін. Суміш 2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил)ізоіндолін-1,3-діону (30 г, 0,10 моль) і гідрату гідразину (18,9 г, 0,31 моль) у метанолі (600 мл) нагрівали при 80°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували при

кімнатній температурі і фільтрували. Фільтрат збирали і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (3,33% метанол у ДХМ) з одержанням (1r,4r)-4-циклопропоксициклогексанаміну у вигляді жовтого масла (10 г, 64,5 ммоль, вихід: 61%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 3,40-3,28 (м, 2H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,06-2,03 (дд, J=3,8 Гц, 2H), 1,88-1,85 (дд, J=6,2 Гц, 2H), 1,34-1,24 (квд, J1=28 Гц, J2=123,3 Гц, 2H), 1,19-1,09 (квд, J1=28 Гц, J2=123,3 Гц, 2H), 0,56-0,51 (м, 2H), 0,49-0,44 (м, 2H); МС(ESI) m/z = 156,1 [M+1]⁺.

Е. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До перемішаного розчину 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,500 г, 2,081 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (6 мл) додавали mCPBA (0,933 г, 4,16 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. до завершення реакції, на що вказувала РХ-МС. Реакційну суміш переносили у наступну стадію без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 273,2 [M+1]⁺.

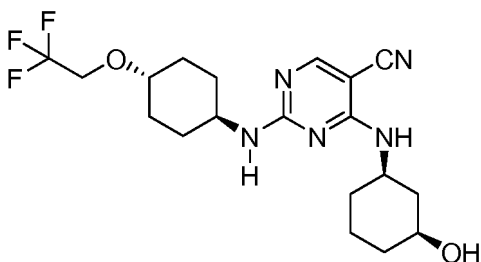
Ф. 4-(трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До реакційної суміші 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)-піримідин-5-карбоксаміду з попередньої стадії додавали ДІЕА (1,5 мл, 8,33 ммоль) і (1r,4r)-4-циклопропоксициклогексанамін (0,485 г, 3,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. Після завершення реакції, на що вказувала РХ-МС і ТШХ, реакційну суміш повільно додавали до ~70 мл льодяної води. Цей продукт фільтрували, промивали водою, а потім мінімальною кількістю етанолу і діетилового ефіру, а потім сушили з одержанням сполуки, вказаної у заголовку, 4-(трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксаміду (0,214 г, 30% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 3,57-3,67 (м, 1H), 3,30 (т, J = 2,93 Гц, 1H), 1,99-2,09 (м, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,41 (с, 11H), 1,28 (уш. с., 5H), 0,37-0,46 (м, 4H); МС (ESI) m/z 348,3 [M+1]⁺.

Приклад 43: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



А. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. 2-Хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбонітрил (240 мг, 0,950 ммоль; синтез описаний у даному описі), гідрохлорид (1R,4R)-4-аміноциклогексанолу (216 мг, 1,425 ммоль) і карбонат цезію (619 мг, 1,899 ммоль) суспендували в 1,4-діоксані (10 мл) і нагрівали при температурі 80°C протягом 3 год. РХ-МС показала, що маса цільового продукту мала домінуючий пік і початковий продукт був відсутній. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10-100% етилацетат у гексані, потім 0-15% метанол у ДХМ) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (159 мг, 0,480 ммоль, 50,5% вихід); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ ч/млн 8,06-8,24 (м, 1 H), 7,09-7,57 (м, 2 H), 4,74 (д, J=4,3 Гц, 1 H), 4,48-4,63 (м, 1 H), 3,89-4,16 (м, 1 H), 3,34-3,74 (м, 3 H), 1,53-2,09 (м, 8 H), 0,99-1,51 ч/млн (м, 8 H); МС (ESI) m/z 332,1 [M+1]⁺.

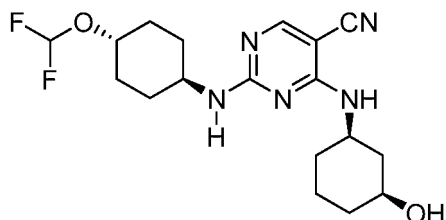
Приклад 44: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



А. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 2-хлор-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (113 мг, 0,447 ммоль; синтез

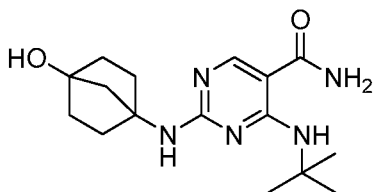
описаний у даному описі) і (1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексанаміну (150 мг, 0,761 ммоль; синтез описаний у даному описі) у ДМСО (6,0 мл) додавали ДІЕА (0,156 мл, 0,895 ммоль). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 днів. ДМСО видаляли при зниженому тиску і тверду речовину, що залишилася, очищали, використовуючи хроматографію на силікагелі (0-40% етилацетат + 10% 7 н амонію у метанолі у гексані) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (156 мг, 0,378 ммоль, 84,6% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 8,03-8,29 (м, 1 Н), 7,10-7,62 (м, 2 Н), 4,74 (д, J=3,90 Гц, 1 Н), 4,05 (кв, J=9,37 Гц, 3 Н), 3,36-3,82 (м, 3 Н), 1,55-2,13 (м, 8 Н), 1,00-1,50 (м, 8 Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн -73,64 (т, J=9,19 Гц, 3 F). МС (ESI) *m/z* 414,2 [M+1]⁺.

Приклад 45: 2-((1*r*,4*R*)-4-(Дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1*R*,3*S*)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил



А. 2-((1*r*,4*R*)-4-(Дифторметокси)циклогексиламіно)-4-((1*R*,3*S*)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 2-хлор-4-((1*R*,3*S*)-3-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (100 мг, 0,396 ммоль; синтез описаний у даному описі) і (1*r*,4*r*)-4-(дифторметокси)циклогексанаміну (131 мг, 0,791 ммоль; синтез описаний у даному описі) у ДМСО (4,0 мл) додавали ДІЕА (0,138 мл, 0,791 ммоль). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. ДМСО видаляли при зниженому тиску і тверду речовину, що залишилася, очищали, використовуючи хроматографію на силікагелі (5-40% етилацетат + 10% метанол, насичений аміаком у гексані) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (130 мг, 0,340 ммоль, 86,0% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 8,08-8,25 (м, 1 Н), 7,12-7,62 (м, 2 Н), 6,47-6,94 (м, 1 Н), 4,74 (д, J=4,29 Гц, 1 Н), 3,88-4,18 (м, 2 Н), 3,41-3,85 (м, 2 Н), 1,01-2,11 (м, 16 Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн -79,21--78,76 (м, 2 F). МС (ESI) *m/z* 382,3 [M+1]⁺.

Приклад 46: 4-(Трет-бутиламіно)-2-(4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. Циклопентан-1,3-дикарбонова кислота. 22-Літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана температурним контролером J-KEM, механічною мішалкою і трубкою для подачі азоту. Колбу наповнювали норборненом (200 г, 2,123 моль), етилацетатом (1,95 л) і ацетонітрилом (1,95 л). Реакційну суміш охолоджували до 5°C, використовуючи баню з ацетоном/сухим льодом. Однією порцією додавали трихлорид рутенію (9,69 г, 46,72 ммоль), а потім повільно додавали суспензію періодату натрію (1,816 кг, 8,707 моль) у воді (2,925 л) протягом 30 хв. Реакція повільно ставала екзотермічною і її контролювали для підтримки температури між 10°C і 15°C. Через 90 хв. реакційна суміш раптово густіла до точки, коли перемішування було ускладнене, і реакція швидко ставала екзотермічною до 39°C (для контролю екзотермічної реакції в охолоджувальну баню додавали велику кількість сухого льоду). Реакційну суміш залишали охолоджуватися до 20°C, баню сухий лід/ацетон видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрації через шар целіту і фільтрат концентрували до твердої речовини, яку розтирали у порошок з гексаном (2 л), фільтрували і промивали гексаном (2×500 мл) з виходом 195 г (58%) циклопентан-1,3-дикарбонової кислоти. ¹H-ЯМР (500 Гц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 12,07 (с, 2Н), 2,66-2,73 (м, 2Н), 2,06-2,12 (м, 1Н), 1,85-1,89 (м, 1Н), 1,72-1,85 (м, 4Н).

В. Диметил циклопентан-1,3-дикарбоксилат. 5-літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана механічною мішалкою, температурним контролером J-KEM і парціальним конденсатором. Колбу наповнювали циклопентан-1,3-дикарбоною кислотою (357 г, 2,262 моль) і метанолом (1,75 л). Розчин охолоджували до 7°C, використовуючи баню лід/вода. По краплях додавали концентровану сірчану кислоту (70 мл) протягом 30 хв., що давало

екзотермічний ефект до 12°C. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником і перемішували протягом 16 год., після чого ТШХ аналіз (10% метанол/етилацетат) вказував, що реакція була завершена. Реакційну суміш концентрували, ще раз розчиняли у метил трет-бутиловому ефірі і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×150 мл) і сольовим розчином (2×150 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Одержане прозоре масло розчиняли у гексані (2 л) і обробляли 2 н водним розчином гідроксиду натрію (950 мл) до pH~10. Шари видаляли і водний шар екстрагували гексаном (4×1 л). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням 360 г (100%) диметил циклопентан-1,3-дикарбоксилату у вигляді прозорого масла. ¹H-ЯМР (500 Гц, CDCl₃) δ ч/млн 3,67 (с, 6H), 2,75-2,83 (м, 2H), 2,20-2,26 (м, 1H), 2,05-2,12 (м, 1H), 1,90-2,0 (м, 4H).

С. Диметил біцикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилат. 22-літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана температурним контролером J-KEM, механічною мішалкою, трубкою для подачі азоту і допоміжною лійкою. Колбу промивали азотом, потім наповнювали безводним ТГФ (5 л) і діізопропіламіном (731 мл, 5,219 моль). Розчин охолоджували до -20°C, використовуючи баню сухий лід/ацетон. Суміш, що перемішується, повільно обробляли 1,6 М н-бутиллітієм у гексані (3,02 л, 4,833 моль) через канюлю протягом 1 год., підтримуючи температуру між -20°C і -27°C. Реакційну суміш охолоджували до -40°C і повільно додавали гексаметилфосфорамід (2,7 л, 16,317 моль) через краплинну лійку протягом 40 хв. Реакційну суміш охолоджували до -73°C і диметил циклопентан-1,3-дикарбоксилат (360 г, 1,933 моль), розчинений у безводному ТГФ (2 л), повільно додавали через додаткову лійку протягом 2 год. Реакційну суміш нагрівали до -10°C і перемішували при тій самій температурі протягом 30 хв., потім охолоджували до -70°C і обробляли 1-бром-2-хлоретаном (267 мл, 3,209 моль) через додаткову лійку протягом 4 год. Реакційну суміш залишали повільно нагріватися при кімнатній температурі протягом 12 год. і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (2 л) протягом 90 хв. Реакційну суміш розбавляли гексаном (2 л), шари видаляли і водний шар додатково екстрагували гексаном (3×2 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×1 л), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до коричневого масла. Сирий продукт очищали на силікагелі (0 10% етилацетат/гексан). Фракції, що містять продукт, концентрували майже досуха і розбавляли гексаном. Одержані кристалічні тверді речовини фільтрували і промивали гексаном (200 мл) з одержанням чистого продукту у вигляді прозорої кристалічної твердої речовини. Додаткові порції продукту одержували з фільтрату аналогічним чином. Всі порції продукту об'єднували з одержанням 208 г (51%) диметил біцикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилату у вигляді прозорої кристалічної твердої речовини. ¹H-ЯМР (500 Гц, CDCl₃) δ ч/млн 3,68 (с, 6H), 2,03 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 1,90 (с, 2H), 1,67 (д, J = 7,0, 4H).

Д. 4-(Метоксикарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота. 12-Літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана механічною мішалкою, температурним контролером J-KEM і 250 мл-овою додатковою лійкою. Колбу наповнювали диметил біцикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилатом (208 г, 980 ммоль) і ТГФ (6,7 л). Одержаний розчин охолоджували до 15°C, використовуючи баню лід/вода. Осади гідроксиду натрію (39,2 г, 980 ммоль) розчиняли у метанолі (400 мл) і повільно додавали до розчину, що перемішується, протягом 30 хв. Після завершення додавання біла тверда речовина починала осідати. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. коли ТШХ аналіз (100% етилацетат) вказав на близько 90% перетворення. Реакційну суміш концентрували досуха, одержували завесь у гексані (2 л), фільтрували і промивали гексаном (2×400 мл). Одержану сіль карбоксилату натрію переносили у 3-літрову 3-горлу круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, розчиняли у воді (1 л) і повільно обробляли 2 н водним розчином хлористоводневої кислоти (430 мл) при 10°C до pH~4. Жирну суспензію розбавляли етилацетатом (1 л) і переносили у ділільну лійку. Шари видаляли і водний шар додатково екстрагували етилацетатом (2×500 мл), промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням 170 г (87%) 4-(метоксикарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти. ¹H-ЯМР (500 Гц, DMSO-d₆) δ ч/млн 12,21 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,91 (д, J = 6,7 Гц, 4H), 1,75 (с, 2H), 1,56-1,62 (м, 4H).

Е. 4-(Бензилоксикарбоніламіно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота. 2-Літрова 3-горла, круглодонна колба була обладнана механічною мішалкою, температурним контролером J-KEM, парціальним конденсатором і трубкою для подачі азоту. Колбу наповнювали 4-(метоксикарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоновою кислотою (100 г, 0,504 моль) і безводним толуолом (500 мл). Колбу охолоджували до 10°C і повільно додавали DIEA (175 мл, 1,008 моль) протягом 5 хв. з одержанням середнього екзотермічного ефекту до 14°C. У реакційну суміш повільно додавали азид дифенілфосфонію (130 мл, 0,605 моль). Суміш нагрівали до близько

60°C коли починалося виділення газу. Реакційна суміш швидко виділяла велику кількість газу і давала екзотермічний ефект при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником (110°C) протягом 2 год., потім охолоджували до 50°C і повільно обробляли бензиловим спиртом (104 мл, 1,008 моль) протягом 5 хв. Реакційну суміш знову нагрівали до 110°C і перемішували протягом 40 год. Реакційну суміш концентрували до масла у вакуумі, розчиняли в етилацетаті (2 л), промивали насиченим сольовим розчином (500 мл) і шар насиченого сольового розчину екстрагували етилацетатом (2×400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до сирого масла, яке переносили у 5-літрову 3-горлу круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, температурним контролером J-KEM і трубою для подачі азоту. Колбу наповнювали метанолом (2 л). Суміш охолоджували до 10°C і обробляли 2 н гідроксидом натрію (500 мл) протягом 5 хв. з одержанням екзотермічного ефекту до 16°C. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 20 год., коли ТШХ аналіз (20% метанол/етилацетат) вказав на завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і метанол видаляли у вакуумі. При охолодженні реакційну суміш підкислювали, використовуючи 2 н хлористоводневу кислоту (480 мл) до pH 2-3. Водну суміш екстрагували, використовуючи етилацетат (2 л, потім 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (400 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням сирого продукту у вигляді коричневого масла. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-100% етилацетат/гексан), одержуючи 132 г (91%) 4-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти. ¹H-ЯМР (500 Гц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 12,12 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,34-7,38 (м, 4H), 7,28-7,32 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 1,80-1,93 (м, 4H), 1,79 (с, 2H), 1,64 (т, J=9,1 Гц, 2H), 1,57 (т, J=8,8 Гц, 2H).

Ф. 4-Амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота. 2-літрову пляшку Парра наповнювали 4-(бензилоксикарбоніламіно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоною кислотою (105 г, 363 ммоль), метанолом (500 мл), 0,8 н хлористоводневою кислотою (500 мл) і 10% паладієм на вугіллі (38,6 г, 18,15 ммоль, 50% зволоження водою). Реакцію проводили у шейкері Парра у водні під тиском 30 gpsi протягом 10 год., коли ТШХ аналіз (10% метанол/етилацетат) вказував на завершення реакції. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації через короткий фільтр з целіту і фільтр ретельно промивали водою (4×100 мл). Фільтрат концентрували з одержанням 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (56,3 г, 100%) у вигляді вологої білої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення; МС (ESI) m/z 156,2 [M+1]⁺.

Г. 4-Гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота. 2-літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана механічною мішалкою, парціальним конденсатором, температурним контролером J-KEM і трубою для подачі азоту. Колбу наповнювали 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоною кислотою (56,3 г, 363 ммоль) і 10% водним розчином оцтової кислоти (340 мл). Реакційну суміш охолоджували до 10°C і повільно обробляли протягом 45 хв. нітратом натрію (75,0 г, 1,088 моль) у воді (125 мл) через додаткову лійку. Спостерігалось значне виділення газу і реакційну суміш перемішували при 65°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 5°C і повільно обробляли протягом 30 хв. гідроксидом калію (183 г, 3,265 моль) у метанолі (400 мл) через додаткову лійку. Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 5 год., коли ТШХ аналіз (10% метанол/етилацетат) вказував на завершення реакції. Реакційну суміш концентрували для видалення метанолу і водну суміш, що залишилася, екстрагували етилацетатом (2×400 мл). Водний шар підкислювали до pH 3, використовуючи концентровану хлористоводневу кислоту (210 мл) при охолодженні на бані лід/вода. Одержані тверді речовини (забруднення) фільтрували і промивали водою (2×30 мл). Фільтрат екстрагували етилацетатом (10×400 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували досуха з одержанням 53 г (94%) 4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти; МС (ESI) m/z 155,2 [M-1]⁻.

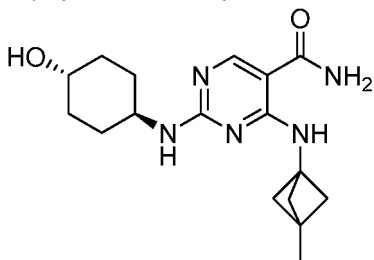
Н. Бензил 4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамат. 3-літрова 3-горла круглодонна колба була обладнана механічною мішалкою, температурним контролером J-KEM, трубою для подачі азоту і 125 мл додатковою лійкою. Колбу промивали азотом і наповнювали 4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоною кислотою (53 г, 339 ммоль) і безводним толуолом (350 мл). Реакційну суміш охолоджували до 10°C і обробляли бензиловим спиртом (175 мл, 1,695 моль). Реакційну суміш потім повільно обробляли DIEA (118 мл, 678 ммоль) і азидом дифенілфосфонію (87,7 мл, 407 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до 50°C, коли починалося виділення газу. Нагрівачий кожух видаляли і реакційна суміш повільно давала екзотермічний ефект до 75°C при значному виділенні газу. Реакційну суміш нагрівали до 110°C і перемішували протягом 20 год., коли ТШХ аналіз (10% метанол/етилацетат) вказував на

завершення реакції. Реакційну суміш концентрували для видалення розчинника і розділяли між етилацетатом (1,2 л) і насиченим сольовим розчином (700 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-60% етилацетат/гексан) з одержанням 61 г (69%) бензил 4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамату; МС (ESI) m/z 260,1 [M-1]⁺.

I. Гідрохлорид 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-олу. 2-Літрову пляшку Парра наповнювали бензил 4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбаматом (61 г, 233 ммоль), метанолом (400 мл) і водою (200 мл). Пляшку Парра промивали азотом і наповнювали 10% паладієм на вугіллі (25 г, 11,65 ммоль, 50% зволоження водою). Реакцію проводили у водні під тиском 30 gpsi на шейкері Парра протягом 3 год., коли ТШХ аналіз (15% метанол/ДХМ з 2% гідроксидом амонію) вказував на завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували через пробку з целіту і концентрували для видалення метанолу. Одержану водну суміш обробляли 2 н хлористоводневою кислотою (115 мл) до досягнення рН 1-2. Водну суміш екстрагували, використовуючи етилацетат (5×400 мл) для видалення забруднення. Водну суміш концентрували досуха і сушили у вакуумній печі при 40°C протягом ночі з одержанням 36,91 г (97%) гідрохлориду 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-олу; МС (ESI) m/z 128,1 [M+1]⁺.

J. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (0,165 г, 0,606 ммоль; синтез описаний у даному описі), гідрохлорид 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-олу (0,105 г, 0,644 ммоль) і ДІЕА (0,337 мл, 1,931 ммоль) перемішували у ДМФ (8 мл) і нагрівали при температурі 90°C протягом ночі. Розчинник упарювали і твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (0-10% метанол в етилацетаті) з одержанням цільового продукту. (41 мг, 0,127 ммоль, 21%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,43 (уш. с., 0 H) 8,32 (с, 1 H) 7,07 (уш. с., 1 H) 4,88 (уш. с., 1 H) 1,94-2,14 (м, 2 H) 1,61-1,87 (м, 6 H) 1,49-1,60 (м, 2 H) 1,42 (с, 9 H). МС (ESI) m/z 320,0 [M+1]⁺.

Приклад 47: 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід



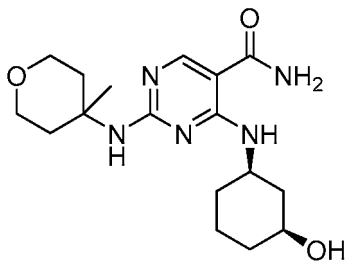
A. 3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота. До розчину 1-йод-3-метилбіцикло[1.1.1]пентану (1,62 г, 7,79 ммоль; одержаний відповідно до *Eur. J. Org. Chem.* 1137-1155 (2000)) у діетиловому ефірі (26 мл), додавали розчин трет-бутиллітію (9,16 мл, 15,57 ммоль, 1,7 М у пентані) протягом періоду 40 хв. при -78°C. Після перемішування реакційної суміші протягом 1 год. при цій температурі, газоподібний діоксид вуглецю барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. і потім суміш залишали нагріватися при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували двічі 5% водним розчином бікарбонату натрію. Об'єднані водні фази підкислювали до рН 2-3 концентрованою хлористоводневою кислотою при 0°C, насичували хлоридом натрію і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили, потім упарювали розчинник при зниженому тиску, очищали колонковою хроматографією (0-20% етилацетат у гексані) з одержанням 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонової кислоти (0,5 г, 3,96 ммоль, 50,9% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 12,21 (с, 1 H), 1,82 (с, 6 H), 1,14 (с, 3 H).

B. Трет-бутил 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбамат. Азид дифенілфосфонію (0,340 мл, 1,577 ммоль) по краплях додавали до розчину 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонової кислоти (0,199 г, 1,577 ммоль) і ТЕА (0,220 мл, 1,577 ммоль) у сухому трет-бутанолі (6 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. і потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24 год. Розчинник упарювали при зниженому тиску і твердий залишок екстрагували три рази трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднану органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації і упарювання розчинника при зниженому тиску, твердий залишок очищали колонковою хроматографією (0-5% етилацетат у гексані) з одержанням трет-бутил 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбамату (0,111 г, 0,563 ммоль, 35,7% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,74 (с, 6 H), 1,36 (с, 9 H), 1,17 (с, 3 H).

С. 3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-амін гідрохлорид. До розчину трет-бутил 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбамату (0,1 г, 0,507 ммоль) в етилацетаті (10 мл) додавали хлористоводневу кислоту (0,760 мл, 3,04 ммоль, 4 М у діоксані) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували, одержані тверді речовини промивали діетиловим ефіром і одержану суспензію фільтрували з одержанням гідрохлориду 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (0,04 г, 0,299 ммоль, 59,1% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,59 (уш. с., 3 H), 1,84 (с, 6 H), 1,22 (с, 3 H).

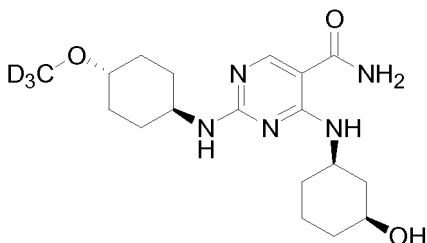
D. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (0,25 г, 0,838 ммоль; синтез описаний у даному описі) і гідрохлориду 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (0,123 г, 0,922 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали ДІЕА (0,366 мл, 2,095 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і потім льодяну воду (20 мл) додавали до твердого залишку. Одержану суміш енергійно перемішували протягом 1 год. і потім осад, що утворився, фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,222 г, 0,670 ммоль, 80% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,15-1,31 (м, 7 H), 1,81-1,93 (м, 4 H), 1,98 (с, 6 H), 3,35-3,44 (м, 1 H), 3,54-3,63 (м, 1 H), 4,56 (д, $J=4,29$ Гц, 1 H), 7,12 (д, $J=7,81$ Гц, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 9,35 (с, 1 H); МС (ESI) m/z 332,4 $[M+1]^+$.

Приклад 48: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід



A. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (0,740 г, 2,354 ммоль; синтез описаний у даному описі), гідрохлорид 4-метилтетрагідро-2H-піран-4-аміну (0,892 г, 5,88 ммоль), ДІЕА (1,645 мл, 9,42 ммоль) і NMP (20 мл) об'єднували і нагрівали протягом 1 год. при 180°C у мікрохвильовій печі. Розчинник концентрували при зниженому тиску і твердий залишок очищали колонковою хроматографією (0-10% метанол у ДХМ) з одержанням 4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксаміду (88 мг, 0,252 ммоль, 10,70% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,96 (уш. с., 1H), 8,35 (с, 1H), 6,76 (уш. с., 1H), 4,65 (д, $J = 4,69$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J = 3,32, 6,83$ Гц, 4H), 3,40-3,47 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 2H), 2,10 (д, $J = 10,93$ Гц, 1H), 1,76-1,89 (м, 2H), 1,66-1,73 (м, 1H), 1,50-1,59 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,16-1,26 (м, 1H), 1,03-1,12 (м, 3H). МС (ESI) m/z 350,4 $[M+1]^+$.

Приклад 49: 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-[($^2\text{H}_3$)метилокси]циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



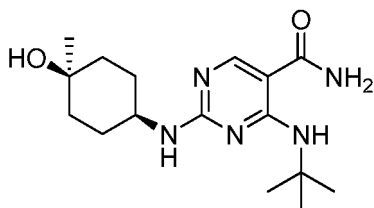
A. (1r,4r)-4-[($^2\text{H}_3$)метилокси]-N-третилциклогексанамін. До розчину (1r,4r)-4-(третиламіно)циклогексанолу (2,34 г, 6,55 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) додавали гідрид натрію (524 мг, 13,1 ммоль, 60% у мінеральному маслі) при 0°C. Після того як одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C в атмосфері азоту, по краплях додавали розчин йодо($^2\text{H}_3$)метану (1,0 г, 6,89 ммоль) у ТГФ (5 мл) при 0°C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту, потім виливали у льодяну воду і

екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (2,0 г, 5,35 ммоль, 83% вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) m/z 375,0 $[M+1]^+$.

В. (1 r ,4 r)-4-[(2H_3)Метилокси]циклогексанамін. До охолодженого (0°C) розчину (1 r ,4 r)-4-[(2H_3)метилокси]-N-третилциклогексанаміну (2,0 г, 5,35 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали ТФО (3 мл) при 0°C. Одержана суміш була темно-червоною. Додавали триетилсилан (0,4 мл) доти, доки одержана суміш не ставала безбарвною. Реакційну суміш перемішували при 0°C додаткові 15 хв. Після видалення всіх летких розчинників у вакуумі, твердий залишок додатково сушили у високому вакуумі протягом 2 год. з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт розчиняли в етилацетаті і додавали водний розчин гідрохлориду (20 мл, 0,25 моль/л). Органічний шар видаляли і неорганічний шар промивали етилацетатом двічі. До неорганічного шару додавали водний розчин амонію (2 мл) і суміш перемішували протягом 15 хв. Концентрування у вакуумі давало сирий продукт у вигляді білої твердої речовини (706 мг, 5,35 ммоль, 100% вихід). МС (ESI) m/z 133,0 $[M+1]^+$.

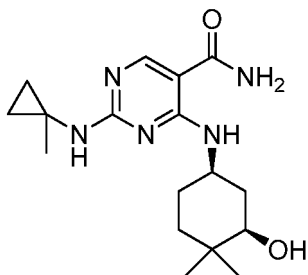
С. 4-((1 R ,3 S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-((1 r ,4 r)-4-[(2H_3)метилокси]циклогексанаміно)піримідин-5-карбоксамід. Суміш 4-((1 R ,3 S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (160 мг, 0,5 ммоль; синтез описаний у даному описі), (1 r ,4 r)-4-[(2H_3)метилокси]-циклогексанаміну (132 мг, 1,0 ммоль), ДІЕА (194 мг, 1,5 ммоль) і NMP (1 мл) об'єднували і нагрівали при температурі 80°C протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і твердий залишок очищали колонковою хроматографією (0-15% метанол у ДХМ) з одержанням цільового продукту у вигляді білого порошку (120 мг, 0,33 ммоль, 63% вихід). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,17 (с, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,50 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,13 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,06-1,72 (м, 7H), 1,29-0,99 (м, 8H); МС (ESI) m/z 367,3 $[M+1]^+$.

Приклад 50: 4-(Трет-бутиламіно)-2-((1 s ,4 s)-4-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. 4-(Трет-бутиламіно)-2-((1 s ,4 s)-4-гідрокси-4-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (0,110 г, 0,404 ммоль; синтез описаний у даному описі), (1 s ,4 s)-4-аміно-1-метилциклогексанол (0,055 г, 0,429 ммоль; одержаний відповідно до міжнародної публікації заявки на патент РСТ WO 2010027500) і ДІЕА (0,225 мл, 1,287 ммоль) перемішували у ДМФ (5 мл) і нагрівали при температурі 90°C протягом ночі. Розчинник упарювали і твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (0-10% метанол в етилацетаті) з одержанням цільового продукту. (37 мг, 0,115 ммоль, 27%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн 9,08-9,23 (м, 1 H) 8,25-8,37 (м, 1 H) 6,89-7,06 (м, 1 H) 3,97-4,04 (м, 1 H) 3,46-3,62 (м, 1 H) 1,48-1,71 (м, 6 H) 1,40 (с, 9 H) 1,19-1,36 (м, 2 H) 1,10 (с, 4 H). МС (ESI) m/z 322,4 $[M+1]^+$.

Приклад 51: 4-((1 R ,3 R)-3-Гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід



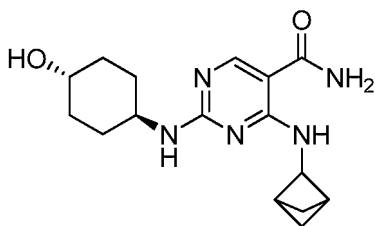
А. 2-(1-Метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,653 г, 2,96 ммоль, синтез описаний у даному описі) у ДМСО (8 мл) додавали 6 н водний розчин

гідроксиду натрію (2,470 мл, 14,82 ммоль) і 30% водний розчин перекису водню (1,873 мл, 16,52 ммоль) при 0°C. Потім суміш перемішували при 50°C і протягом 20 хвилин, і потім розбавляли 100 мл етилацетату і 30 мл води. Шари видаляли і водний шар знову екстрагували 50 мл етилацетату. Об'єднані етилацетатні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до твердих речовин, які сушили у вакуумній печі при 45°C з одержанням 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (305 мг, 1,280 ммоль, 43,2% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,31-8,54 (м, 1 H), 7,80-8,07 (м, 1 H), 6,97-7,77 (м, 1 H), 2,39 (уш. с., 3 H), 1,37 (с, 3 H), 0,52-0,79 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 239,0 [M+1]⁺.

В. 2-(1-Метилциклопропіламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (305 мг, 1,280 ммоль) у хлороформі (25,6 мл) порціями додавали 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридин (502 мг, 1,920 ммоль). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. Додавали етилацетат (10 мл) і завивсь перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., фільтрували, промивали етилацетатом і сушили у вакуумній печі протягом декількох годин з одержанням 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (242 мг, 0,952 ммоль, 74,4% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,35-8,90 (м, 2 H), 7,88-8,14 (м, 1 H), 7,28-7,59 (м, 1 H), 2,74 (с, 3 H), 1,32-1,46 (м, 3 H), 0,68-0,84 (м, 2 H), 0,50-0,70 (м, 2 H). МС (ESI) m/z 255,0 [M+1]⁺.

С. 4-((1R,3R)-3-Гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 2-(1-метилциклопропіламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (242 мг, 0,952 ммоль) і суміші гідрохлориду (1R,5R)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанолу і гідрохлориду (1S,5S)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанолу (222 мг, 1,237 ммоль, синтез описаний у даному описі) у ДМФ (4,543 мл) додавали ДІЕА (0,499 мл, 2,85 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом ночі. Сирю реакційну суміш виливали у 50 мл льодяної води. Одержували завивсь одержаних твердих речовин протягом ~1 год., фільтрували, промивали водою і сушили протягом декількох годин у вакуумній печі при 45°C з одержанням суміші 4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксаміду і 4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксаміду (169 мг, 0,507 ммоль, 53,3% вихід). Цю речовину відділяли за допомогою препаративної хіральної SFC, використовуючи колонку ChiralPak AD-H, 250×30 мм I.D. з ізократичним 40% етанолом + 0,1% гідроксидом амонію у CO₂ градієнті при швидкості потоку 60 мл/хв. і при 38°C. Ізомер, який елюювався швидше, був позначений як Пік 1 і було одержано 49 мг (0,147 ммоль). Ізомер, який елюювався повільніше, був позначений як пік 2 і було одержано 51 мг (0,153 ммоль). Пік 1: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,71-9,02 (м, 1 H), 8,21-8,43 (м, 1 H), 7,03-7,54 (м, 1 H), 4,44-4,58 (м, 1 H), 3,81-3,99 (м, 1 H), 3,07-3,25 (м, 1 H), 1,74-2,08 (м, 1 H), 1,35 (с, 8 H), 0,87-0,97 (м, 3 H), 0,77-0,86 (м, 3 H), 0,62-0,70 (м, 2 H), 0,47-0,59 (м, 2 H). МС (ESI) m/z 334,2 [M+1]⁺. Пік 2: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,72-9,00 (м, 1 H), 8,18-8,46 (м, 1 H), 7,12-7,60 (м, 1 H), 4,38-4,61 (м, 1 H), 3,76-3,98 (м, 1 H), 3,04-3,26 (м, 1 H), 1,75-2,10 (м, 1 H), 1,35 (с, 8 H), 0,92 (с, 3 H), 0,82 (с, 3 H), 0,61-0,72 (м, 2 H), 0,47-0,60 (м, 2 H). МС (ESI) m/z 334,2 [M+1]⁺. За допомогою порівняння сили SAR з аналогічними сполуками з відомою абсолютною стереохімією, як наведено у даному описі, Пік 1 був позначений як 4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід. Пік 2 був позначений як 4-((1R,3R)-3-Гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід.

Приклад 52: 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-Фенілбіцикло[1.1.1]пентан-2-ол. Розчин, що перемішується, циклобутил(феніл)метанону (3,0 г, 18,8 ммоль) у 800 мл бензолу опромінювали 1000 В ртутною лампою протягом 48 год. при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Розчин концентрували і твердий залишок (3,1 г) очищали колонковою хроматографією (10%-25% етилацетат у

петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (0,9 г, 5,6 ммоль, вихід: 30%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,41-7,28 (м, 5 H), 3,04 (с, 2 H), 2,82 (дд, J₁= 10,2 Гц, J₂= 2,4 Гц, 1 H), 2,09 (с, 1 H), 1,78 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 1,50 (д, J = 3,3 Гц, 1 H), 1,33 (дд, J₁= 9,9, J₂= 3,3 Гц, 1 H).

В. 2-Фенілбіцикло[1.1.1]пентан-2-іл ацетат. До розчину, що перемішується, 2,7 г (16,8 ммоль) 2-фенілбіцикло[1.1.1]пентан-2-олу у піридині (15 мл) при 0°C по краплях додавали ацетилхлорид (1,5 мл, 21,0 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0°C і протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчин виливали на лід і двічі екстрагували 50 мл діетилового ефіру. Об'єднані розчини діетилового ефіру промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином сульфату міді. Після сушіння над безводним сульфатом магнію, розчин концентрували і сирий продукт очищали колонковою хроматографією (0-5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (2,7 г, 13,4 ммоль, вихід: 80%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,47-7,26 (м, 5 H), 3,31 (с, 2 H), 2,43 (дд, J₁= 10,4 Гц, J₂= 2,8 Гц, 1 H), 1,95 (с, 3 H), 1,80 (д, J = 2,8 Гц, 1 H), 1,66 (д, J = 3,2 Гц, 1 H), 1,49 (дд, J₁= 10,4, J₂= 3,2 Гц, 1 H).

С. 2-Фенілбіцикло[1.1.1]пентан. Розчин 2-феніл-біцикло[1.1.1]пентан-2-іл ацетату (2,7 г, 13,4 моль) у 50 мл безводного ефіру вміщували у тригорлу колбу. Колбу охолоджували до -78°C і додавали 150 мл рідкого амонію. До суміші, що перемішується, невеликими шматочками додавали натрій (0,62 г, 27,0 ммоль) протягом 10 хвилин. Перемішування продовжували до виділення синього кольору. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (5 мл) і розчинник залишали упарюватися протягом ночі. До твердого залишку додавали пентан (40 мл) і розчин промивали 30 мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і потім концентрували. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (100% пентан) з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної рідини (1,8 г, 12,5 ммоль, вихід: 93%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,40-7,21 (м, 5 H), 3,48 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 2,81 (с, 2 H), 2,20 (дд, J₁=9,9 Гц, J₂= 2,7 Гц, 1 H), 2,00 (д, J=2,1 Гц, 1 H), 1,94-1,85 (м, 2 H).

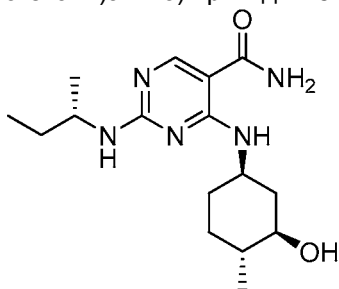
Д. Біцикло[1.1.1]пентан-2-карбонова кислота. Суміш 2-фенілбіцикло[1.1.1]пентану (2,8 г, 19,4 ммоль), оксиду рутенію (IV) (0,1 г, 0,75 ммоль), періодату натрію (41,5 г, 194 ммоль), води (155 мл), перхлорметану (110 мл) і ацетонітрилу (110 мл) перемішували протягом 4 днів. До суміші додавали ДХМ (200 мл) і тверді речовини видаляли шляхом фільтрації. Маточну рідину підлугувували водним розчином гідроксиду натрію (1 М) і органічний розчин видаляли при зниженому тиску. Неорганічний шар з твердим осадом екстрагували діетиловим ефіром (100 мл × 2) і водну фазу підкислювали водним розчином хлористоводневої кислоти (2 М) до pH < 3, потім екстрагували діетиловим ефіром (100 мл × 5). Органічні шари об'єднували і концентрували з одержанням сирої кислоти у вигляді жовтої рідини. Потім сирий продукт очищали колонковою хроматографією (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням 400 мг (3,57 ммоль, вихід: 18%) цільового продукту. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 2,97 (д, J = 7,5 Гц, 1 H), 2,82 (с, 2 H), 2,49 (дд, J₁= 7,2 Гц, J₂= 3,3 Гц, 1 H), 1,92 (дд, J₁= 7,2 Гц, J₂= 3,3 Гц, 1 H), 1,79-1,76 (м, 2 H).

Е. Гідрохлорид біцикло[1.1.1]пентан-2-аміну. До розчину, що перемішується, біцикло[1.1.1]пентан-2-карбонової кислоти (1,0 г, 8,9 ммоль) у безводному толуолі (25 мл) і 2-метилпропан-2-олі (5 мл) додавали ДІЕА (2,3 г, 17,8 ммоль) і дифенілфосфоразидат (2,9 г, 10,7 ммоль). Суміш нагрівали при 90°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш концентрували і твердий залишок очищали колонковою хроматографією (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сирого трет-бутил біцикло[1.1.1]пентан-2-ілкарбамату. Сирий продукт розчиняли у 15 мл розчину хлористоводневої кислоти (1 М у метанолі) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчин концентрували і твердий залишок суспендували у 50 мл діетилового ефіру. Суміш перемішували протягом 15 хв. і осад збирали і сушили з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (350 мг, вихід: 33%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч/млн 8,58 (уш.с, 3H), 3,35 (с, 1H), 2,62 (с, 2H), 2,60-2,57 (м, 1H), 1,90 (т, J= 5,0 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 1,50 (дд, J₁= 10,0 Гц, J₂= 2,8 Гц, 1H).

Ф. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-2-іламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. Суміш 2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил-аміно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (300 мг, 0,95 ммоль; синтез описаний у даному описі), гідрохлориду біцикло[1.1.1]пентан-2-аміну (220 мг, 1,84 ммоль) і ДІЕА (300 мг, 2,33 ммоль) в NMP (3 мл) нагрівали при 100°C протягом 16 год. Одержану суміш двічі очищали шляхом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (5-80% ацетонітрил у воді) з одержанням сирого продукту (105 мг), який перекристалізовували з хлороформу, з одержанням цільової сполуки (85,2 мг, 0,27 ммоль, з виходом 28%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн: 8,33 (с, 1H), 4,19 (д, J

= 6,8 Гц, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,60-3,57 (м, 1H), 2,67 (с, 2H), 2,54 (дд, J1 = 9,6 Гц, J2 = 3,2 Гц, 1H), 2,07-1,88 (м, 6H), 1,66 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 1,39-1,34 (м, 4H); МС (ESI) m/z 318,1 [M+H]⁺.

Приклад 53: 2-((S)-Втор-бутиламіно)-4-(((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метил-циклогексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід



5

А. 4-(((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. 4-(((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилцикло-гексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил (0,335 г, 1,203 ммоль; синтез описаний у даному описі) розчиняли у ДМСО (3 мл). Потім при кімнатній температурі додавали водний розчин гідроксиду натрію (1,003 мл, 6 М, 6,02 ммоль) і водний розчин перекису водню (0,682 мл, 6,02 ммоль, 30%). Потім реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі і її виливали у 100 мл льодяної води. Білий осад збирали і двічі промивали водою. Тверду речовину сушили з одержанням 4-(((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метил-циклогексиламіно)-2-(метил-тіо)піримідин-5-карбоксаміду (0,260 г, 0,877 ммоль, 72,9% вихід); МС (ESI) m/z 297,7 [M+1]⁺.

10

15

В. 4-(((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метил-сульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. 4-(((1R,3R,4R)-3-Гідрокси-4-метилцикло-гексиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід (315 мг, 1,063 ммоль) розчиняли в NMP (4 мл) і охолоджували до 0°C, а потім порціями додавали mCPBA (476 мг, 2,126 ммоль). Через 1 год. 75 мл льодяної води безпосередньо додавали до реакційної суміші і завчас залишали перемішуватися протягом 2 год., а потім відфільтровували білий осад. Фільтрат потім конденсували при зниженому тиску для видалення води. Розчин NMP безпосередньо використовували у наступній стадії, передбачаючи кількісне перетворення у цільовий продукт; МС (ESI) m/z 329,4 [M+1]⁺.

20

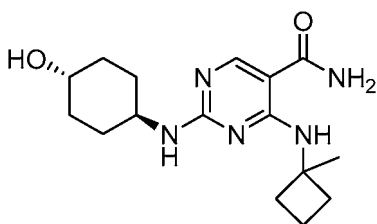
25

С. 2-((S)-Втор-бутиламіно)-4-(((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилцикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 4-(((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (0,2 г, 0,609 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали (S)-(+)-втор-бутиламін (0,305 мл, 3,05 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і потім очищали, використовуючи напівпрепаративну ВЕРХ зі зворотною фазою (5-75% метанол + 0,1% мурашина кислота у воді + 0,1% мурашина кислота, протягом 26 хв.). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску і одержану тверду речовину ще раз розчиняли у метанолі (5 мл), пропускали через трубку SPE з полімером Varian StratoSpheres HCO3 для видалення мурашиної кислоти (0,9 ммоль бікарбонатний еквів.), і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-((S)-втор-бутиламіно)-4-(((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилцикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксаміду (0,129 г, 0,402 ммоль, 66% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,80-1,24 (м, 15 H) 1,35-1,45 (м, 1 H) 1,54 (уш. с., 1 H) 1,66 (д, J=12,89 Гц, 1 H) 1,92 (уш. с., 1 H) 2,14 (уш. с., 1 H) 2,97 (уш. с., 1 H) 3,71-3,99 (м, 1 H) 4,55 (д, J=5,86 Гц, 1 H) 6,96 (уш. с., 1 H) 8,34 (с, 1 H) 8,90 (уш. с., 1 H); МС (ESI) m/z 322,5 [M+1]⁺.

30

35

Приклад 54: 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклобутил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



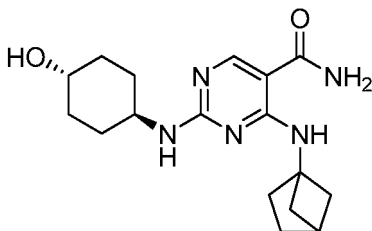
40

А. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклобутил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 2-((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (всього 1,414 ммоль; синтез описаний у даному описі) в NMP (18 мл) додавали гідрохлорид 1-метилциклобутанаміну (0,189 г, 1,556 ммоль) і ДІЕА (0,988 мл, 5,66 ммоль).

45

Одержаний розчин нагрівали при 100°C протягом ночі. Додавали етилацетат і воду у реакційну суміш і одержані шари видаляли. Шар етилацетату сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20% метанол у ДХМ) з одержанням 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилцикло-бутиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (0,193 г, 0,604 ммоль, 42,7% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,13 (с, 1 H) 8,33 (с, 1 H) 7,57 (уш. с., 1 H) 7,01 (д, J=7,81 Гц, 2 H) 4,53 (д, J=4,69 Гц, 1 H) 3,58 (уш. с., 1 H) 2,32 (д, J=10,54 Гц, 2 H) 1,94-2,11 (м, 2 H) 1,84 (д, J=5,08 Гц, 6 H) 1,52 (с, 3 H) 1,05-1,36 (м, 4 H). МС (ESI) m/z 320,1 [M+1]⁺.

Приклад 55: 4-(Біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. 2-Метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ол. До розчину біцикло[2.2.1]гептан-2-ону (25 г, 0,23 моль) у діетиловому ефірі (250 мл) додавали розчин бромід метилмагнію у ТГФ (3 моль/л, 90 мл, 0,27 моль) протягом 1 год. при 0°C. Реакційну суміш перемішували ще 30 хв., нагріваючи при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш гасили 40 мл насиченого водного розчину хлориду амонію. Одержану суміш екстрагували діетиловим ефіром (3×80 мл). Органічні шари об'єднували і концентрували з одержанням цільового продукту (26 г, 0,205 моль, вихід: 90%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 2,20 (с, 1 H), 2,01 (с, 1 H), 1,94 (с, 1 H), 1,61-1,49 (м, 3 H), 1,34-1,20 (м, 7H).

В. 1-Метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ол. До розчину 2-метил-біцикло[2.2.1]гептан-2-олу (26 г, 0,20 моль) в оцтовій кислоті (50 г, 0,83 моль) додавали 1 мл сірчаної кислоти. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год і потім концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок виливали у 100 мл води. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Видалення розчинника давало 1-метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іл ацетат (31 г, 0,173 моль, вихід: 89%) у вигляді безбарвного масла, яке використовували без додаткового очищення.

Суміш 1-метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-іл ацетату (31 г, 0,17 моль) і водного розчину гідроксиду натрію (5%, 250 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після цього охолоджували при кімнатній температурі, реакційну суміш екстрагували діетиловим ефіром (3×100 мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували з одержанням цільової сполуки (21 г, 0,167 моль, вихід: 82%), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 3,47-3,46 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 1,81-1,75(м, 1H), 1,57-1,52(м, 1H), 1,43-1,30(м, 3H), 1,15(уш.с, 3H), 1,01-0,97(м, 2H).

С. Метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-іл трифторметансульфонат. До розчину оксаліл дихлориду (31,75 г, 0,25 моль) у ДХМ (300 мл) додавали при -78°C у наступному порядку ДМСО (19,5 г, 0,25 моль), розчин 1-метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-олу (21 г, 0,167 моль) у ДХМ (50 мл) і потім триетиламін (50 г, 0,5 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім виливали у 200 мл води. Одержану суміш екстрагували ДХМ (2×100 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Концентрування при зниженому тиску давало сирий метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням 12,4 г (0,10 моль, вихід: 60%) цієї сполуки.

До розчину метилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (26 г, 0,209 моль) і 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину (64 г, 0,315 моль) у ДХМ (300 мл) по краплях додавали трифторметансульфонової ангідрид (88 г, 0,315 моль) у ДХМ (50 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Суміш виливали у воду і екстрагували ДХМ (2×100 мл). Об'єднані екстракти промивали 10% розчином хлористоводородної кислоти (3×100 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили над сульфатом натрію. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (100% н-

пентан) з одержанням цільового продукту (7,6 г, 0,03 моль, 14%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ч/млн 5,15 (уш.с, 1H), 4,89 (уш.с, 1H), 2,51-2,39 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,53-1,50 (м, 1H).

5 D. 2-Оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл трифторметансульфонат. Розчин метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-іл трифторметансульфонату (7,6 г, 0,03 моль) у метанолі (100 мл) охолоджували до -40°C і через реакційну суміш пропускали струмінь озону. Коли колір суміші ставав синім, озон прибирали, пропускаючи через розчин струмінь аргону протягом 10 хв. До суміші додавали диметилсульфід (5 мл) і реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Одержану суміш виливали у воду і екстрагували ДХМ (2×40 мл).
10 Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (4,6 г, 18,1 ммоль, з виходом: 60%) у вигляді жовтуватого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 2,73 (уш.с, 1H),
15 2,44-2,34 (м, 2H), 2,26-2,13 (м, 4H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,70-1,66 (м, 1H).

E. Біцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота. Суміш 2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл трифторметансульфонату (4,6 г, 18,1 ммоль) у 600 мл етанол/вода (60% мас./мас.) і ТЕА (3,7 г, 36,2 ммоль) нагрівали при 130°C протягом 100 год. Суміш концентрували при зниженому тиску і твердий залишок виливали у водний розчин хлористоводневої кислоти (1 моль/л, 150 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (1,00 г, 8,09 ммоль, з виходом: 45%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 2,47-2,45(м, 1H), 1,94-1,90 (м, 4H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,37-1,35 (м, 2H).
20 25

F. Бензил біцикло[2.1.1]гексан-1-ілкарбамат. До розчину біцикло[2.1.1]гексан-1-карбонової кислоти (1,0 г, 8,09 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали ДІЕА (2,5 г, 12,4 ммоль), дифенілфосфорилазид (3,1 г, 11,2 ммоль) і фенілметанол (1,5 г, 14,2 ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі в атмосфері азоту і концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (1,2 г, 5,2 ммоль, вихід: 65%). МС (ESI) $m/z = 231,2[\text{M}+\text{H}]^+$.
30

G. Біцикло[2.1.1]гексан-1-амін гідрохлорид. До розчину бензил біцикло[2.1.1]гексан-1-ілкарбамату (1,2 г, 5,2 ммоль) у метанолі (30 мл) додавали паладій на вугіллі (10%, 0,1 г). Реакційну суміш перемішували при 50°C в атмосфері водню (50 фунтів на кв.дюйм) протягом ночі і фільтрували через целіт. До фільтрату додавали розчин хлористоводневої кислоти (10% у метанолі, 20 мл). Суміш концентрували і твердий залишок суспендували у ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Залишок збирали і сушили з одержанням цільового продукту (550 мг, 4,13 ммоль, вихід: 79%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 8,73 (уш.с, 3H), 2,4 (уш.с, 1H), 1,71-1,69 (м, 6H), 1,32-1,31 (м, 2H). МС (ESI) $m/z = 98,2[\text{M}+\text{H}]^+$.
35 40

H. 4-(Біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. До перемішаного розчину 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (427 мг, 2,3 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали ДІЕА (890 мг, 6,9 ммоль) і гідрохлорид біцикло[2.1.1]гексан-1-аміну (320 мг, 2,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у насичений сольовий розчин і потім екстрагували етилацетатом (20 мл) три рази. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (15% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (502 мг, 2,0 ммоль, 89% вихід). МС (ESI) $m/z = 247,2[\text{M}+1]^+$.
45 50

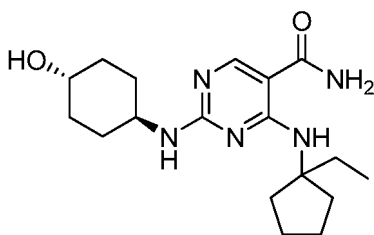
I. 4-(Біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (502,0 мг, 2,0 ммоль) у ДМСО (5 мл) додавали водний розчин перекису водню (1,2 г, 30%, 10,2 ммоль) і водний розчин гідроксиду натрію (1,7 мл, 6 моль/л, 10,2 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при 50°C протягом 15 хв. і потім гасили, додаючи воду (30 мл). Тверду речовину, що сформувалася, збирали і сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту (500 мг, 1,9 ммоль, 93% вихід). МС (ESI) $m/z = 265,3[\text{M}+1]^+$.
55

J. 4-(Біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід і 4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (500 мг, 1,9 ммоль) у ТГФ
60

(10 мл) при 0°C порціями додавали mCPBA (490 мг, 2,8 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш концентрували. Одержану сиру речовину очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5-10% метанол у ДХМ) з одержанням 510 мг бажаної суміші. МС (ESI) m/z = 281,3, 297,3 $[M+1]^+$.

5 К. 4-(Біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (200 мг, близько 0,71 ммоль) і (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (123,3 мг, 1,02 ммоль) в NMP (10 мл) додавали DІЕА (183,0 мг, 1,42 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом
10 ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (187,3 мг, 0,56 ммоль, 72% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,29 (с, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,07-1,93 (м, 8H), 1,79-1,77 (м, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,41-1,35(м, 4H). МС (ESI) m/z = 332,2 $[M+H]^+$.

15 Приклад 56: 4-(1-Етилциклопентиламіно)-2-(((1r,4r)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. Етил циклопент-3-енкарбоксилат. До перемішаного розчину циклопент-3-енкарбонової кислоти (10 г, 89,3 ммоль) у безводному етанолі (30 мл) додавали дихлорид сірки (15,9 г, 134 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували. Твердий залишок виливали у воду. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (2,5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (6,7 г, 47,9 ммоль, вихід = 54%) у вигляді жовтого масла, яке використовували у наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 5,66 (с, 2H), 4,18-4,10 (м, 2H), 3,16-3,05(м, 1H), 2,66 (с, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,29-1,24 (т, J=9,4, 3H).

В. Етил 1-етилциклопент-3-енкарбоксилат. До розчину діізопропіламіну (10 мл, 72 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) додавали н-бутиллітій (29 мл, 72 ммоль, 2,5 М розчин у гексані) протягом 20 хв. при -78°C. Суміш перемішували при 0°C в атмосфері азоту протягом 1 год. Свіжоодержаний діізопропіламідлітій додавали до суміші етил циклопент-3-енкарбоксилату (6,7 г, 47,9 ммоль) у безводному ТГФ (50 мл) протягом 20 хвилин при -78°C. Через ще 1 годину при цій температурі додавали йодетан (11,2 г, 72 ммоль) протягом 20 хв. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Водний шар екстрагували ефіром (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розбавленою хлористоводневою кислотою (1н), потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування давало сполуку, вказану у заголовку (7 г, сирий), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 5,60 (с, 2H), 4,21-4,12 (м, 2H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,31-2,25 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,29-1,24 (м, 3H), 0,88-0,82 (м, 3H).

С. 1-Етилциклопент-3-енкарбонова кислота. Розчин етил 1-етилциклопент-3-енкарбоксилату (3,5 г, 20,8 ммоль) і водний розчин гідроксиду натрію (20,8 мл, 2 моль/л) у метанолі (30 мл) перемішували при 80°C протягом 2 год. і потім концентрували. Твердий залишок виливали у воду і екстрагували ефіром (3×100 мл). Водний шар підкислювали 4 моль/л водним розчином хлористоводневої кислоти до $\text{pH} < 3$ і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (1,9 г, 13,6 ммоль, 65,5% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 5,61 (с, 2H), 2,91 (д, J=14,8, 2H), 2,32 (д, J=14,4, 2H), 1,78-1,72 (м, 2H), 0,92-0,88 (т, J=7,4, 3H).

Д. Бензил (1-етилциклопент-3-ен-1-іл)карбамат. До розчину 1-етилциклопент-3-енкарбонової кислоти (1,9 г, 13,6 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали DІЕА (5,3 г, 41 ммоль),

дифенілфосфорилазид (4,5 г, 16,3 ммоль) і бензиловий спирт (2,2 г, 20,4 ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі і потім концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (2,5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням продукту, вказаного у заголовку (1,3 г, 5,3 ммоль, вихід: 39%). МС (ESI) $m/z = 246,2 [M+1]^+$.

Е. Гідрохлорид 1-етилциклопентанаміну. До розчину бензил (1-етилциклопент-3-ен-1-іл)карбамату (1,3 г, 5,3 ммоль) у метанолі (20 мл) додавали паладій на вугіллі (130 мг, 10%). Реакційну суміш перемішували при 50°C в атмосфері водню протягом ночі. Розчин хлористоводневої кислоти (20 мл, 1 моль/л у метанолі) додавали у реакційну суміш і реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту (900 мг), який використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) $m/z = 114,2 [M+H]^+$.

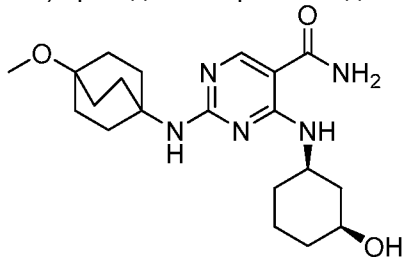
Ф. 4-(1-Етилциклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. До розчину, що перемішується, 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (984 мг, 5,3 ммоль) у ДМСО (10 мл) додавали ДІЕА (2,1 г, 15,9 ммоль) і 1-етилциклопентанамін гідрохлорид (900 мг, сирий). Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту у вигляді жовтого масла (830 мг, 3,2 ммоль, 53,5% вихід). МС (ESI) $m/z = 263,2 [M+H]^+$.

Г. 4-(1-Етилциклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До перемішаного розчину 4-(1-етилциклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (830 мг, 3,2 ммоль) у ДМСО (10 мл) додавали водний розчин перекису водню (1,8 г, 30%, 16 ммоль) і водний розчин гідроксиду натрію (2,7 мл, 6 моль/л, 16 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 50°C протягом 15 хв. і розбавляли водою. Суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (800 мг, 2,9 ммоль, 90% вихід). МС (ESI) $m/z = 281,2 [M+1]^+$.

Н. 4-(1-Етилциклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. При 0°C до розчину 4-(1-етилциклопентиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (800 мг, 2,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) порціями додавали мСРВА (873 мг, 4,3 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш концентрували і одержаний сирий розчин очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням цільового продукту (800 мг, 2,56 ммоль, 90% вихід). МС (ESI) $m/z = 313,2 [M+1]^+$.

І. 4-(1-Етилциклопентиламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 4-(1-етилциклопентиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (200 мг, 0,64 ммоль) і (1R,4R)-4-аміноциклогексанолу (115 мг, 1 ммоль) в NMP (10 мл) додавали ДІЕА (255 мг, 1,98 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (117,0 мг, 0,34 ммоль, вихід 51%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,17 (с, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,46 (с, 1H), 2,06-2,04 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 6H), 1,66-1,58 (м, 6H), 1,26-1,24 (м, 4H), 1,77-0,73 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (ESI) $m/z = 348,2 [M+1]^+$.

Приклад 57: 4-(((1R,3S)-3-Гідроксициклогексил)аміно)-2-((4-метокси-біцикло[2.2.2]октан-1-іл)аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. Диметил 1-(2-хлоретил)циклогексан-1,4-дикарбоксилат. До розчину, що перемішується, циклогексан-1,4-дикарбонової кислоти (100 г, 0,58 моль) у безводному метанолі (800 мл) додавали дихлорид сірки (208 г, 1,75 моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували при зниженому тиску. Твердий

залишок виливали у воду. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Концентрування давало сирий диметил циклогексан-1,4-дикарбоксилат (105 г, 0,53 моль, вихід 90,5%), який використовували без додаткового очищення.

5 До розчину діізопропіламіну (88 мл, 0,62 моль) у безводному ТГФ (500 мл) додавали н-бутиллітій (240 мл, 0,6 моль, 2,5 М розчин у гексані) протягом 20 хв. при -78°C. Суміш перемішували при 0°C в атмосфері азоту протягом 30 хв.

До описаної вище суміші сирого диметил циклогексан-1,4-дикарбоксилату (100 г, 0,5 моль) і гексаметилфосфораміду (360 мл, 2 моль) у безводному ТГФ (800 мл) додавали свіжоодержаний розчин діізопропіламіду літію (одержання описане вище) протягом 30 хв. при -40°C. Після перемішували протягом 1 год. при цій температурі, додавали 1-бром-2-хлоретан (42 мл, 0,5 моль) протягом 1 год. Суміш перемішували протягом 3 год. при -78°C і потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили шляхом додавання водного розчину хлористоводневої кислоти (3 н, 420 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (2×300 мл) і сушили над сульфатом натрію. Концентрування давало сполуку, вказану у заголовку (116 г, вихід 88%), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 3,72 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 3H), 2,05-1,85(м, 4H), 1,58-1,42 (м, 2H), 1,25-1,15(м, 2H).

20 В. Диметил біцикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилат. До розчину діізопропіламіну (77 мл, 0,54 моль) у безводному ТГФ (500 мл) додавали н-бутиллітій (210 мл, 0,53 моль, 2,5 М розчин у гексані) протягом 20 хв. при -78°C. Суміш перемішували при 0°C в атмосфері азоту протягом 30 хв.

До суміші диметил 1-(2-хлоретил)циклогексан-1,4-дикарбоксилату (116 г, 0,44 моль) і гексаметилфосфораміду (317 мл, 1,7 моль) у безводному ТГФ (800 мл) додавали свіжоодержаний діізопропіламід літію (одержаний як описано вище) протягом 30 хв. при -40°C. Суміш перемішували протягом 2 год. при -78°C і потім перемішували протягом ночі, залишаючи нагріватися при кімнатній температурі. У реакційну суміш додавали насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Леткі розчинники видаляли упарюванням при зниженому тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×200 мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (300 мл × 2), і сушили над сульфатом натрію. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (58,0 г, 0,25 моль, вихід 50% протягом двох стадій). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ч/млн 3,65 (с, 6H), 1,81 (с, 12H).

35 С. 4-(Метоксикарбоніл)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота. Розчин диметил біцикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилату (58,0 г, 0,25 моль) у метанолі (600 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником і потім додавали розчин гідроксиду калію (9,8 г, 0,175 моль) у метанолі (100 мл) і воду (12 мл) протягом 30 хв. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 год. і концентрували. Твердий залишок розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (200 мл × 2) для відновлення деякої кількості вихідного продукту (22,0 г). Одержаний водний шар підкислювали до pH=3, додаючи хлористоводневу кислоту і екстрагували етилацетатом (300 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням продукту, вказаного у заголовку (30,0 г, 0,14 моль, вихід 55%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 3,65 (с, 3H), 1,81 (с, 12H); MS (ESI) m/z = 211,3 [M-H]⁻.

45 D. Метил 4-бромбіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат. До суспензії 4-(метоксикарбоніл)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (11,0 г, 51,8 ммоль) в ацетоні (80 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (1 М, 51,8 мл, 51,8 ммоль) і розчин нітрату срібла (8,8 г, 51,9 ммоль) у воді (10 мл). Залишок, що утворився, збирали шляхом фільтрації, промивали водою, ацетоном і діетиловим ефіром, і сушили у вакуумі при 115°C протягом 4 год. Одержане ((4-(метоксикарбоніл)-біцикло[2.2.2]октан-1-карбоніл)окси)срібло (15,3 г, 47,9 ммоль) суспендували у гексані (125 мл), з подальшим доданням бромиду (7,7 г, 48,1 ммоль) протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 30 хв. Реакційну суміш фільтрували для видалення твердої речовини і фільтр промивали гексаном (150 мл × 4). Об'єднані органічні фільтрати промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (200 мл), потім сушили над сульфатом магнію. Концентрування при зниженому тиску давало сирий продукт, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (4,2 г, 0,17

моль, 33% вихід протягом двох стадій). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ч/млн 3,64 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 6H), 1,98-1,94 (м, 6H).

Е. 4-Гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота. Метил 4-бромбіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (17,0 г, 69,0 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником у 1,5 л 1% водного розчину гідроксиду натрію протягом 24 год. Після охолодження реакційний розчин підкислювали хлористоводневою кислотою (6 н, 100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (6×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (10,4 г, 61,1 ммоль, вихід: 89%), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення; МС (ESI) m/z = 169,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ф. Метил 4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат. До розчину 4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (14 г, 82,4 ммоль) у метанолі (300 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (1 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 год. і потім концентрували. Осад розчиняли у воді (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (200 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Концентрування давало сполуку, вказану у заголовку (14,5 г, вихід 96%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 3,64 (с, 3H), 1,96-1,89 (м, 6H), 1,69-1,64 (м, 6H).

Г. Метил 4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат. До розчину метил 4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилату (8,9 г, 48 ммоль) у безводному ТГФ (150 мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (23 мл, 57,5 ммоль, 2,5 М розчин у гексані) протягом 30 хв., а потім повільно додавали йодметан (14 г, 98 ммоль). Суміш перемішували при 60°C протягом 3 год. і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Одержаний розчин концентрували і твердий залишок екстрагували етилацетатом (150 мл × 2). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували. Твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням продукту, вказаного у заголовку (6,5 г, 67%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 3,64 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,95-1,89 (м, 6H), 1,70-1,65 (м, 6H).

Н. 4-Метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота. Метил 4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (6,5 г, 33 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником у водному розчині гідроксиду натрію (5%, 150 мл) протягом 2 год. Після охолодження реакційний розчин підкислювали розчином хлористоводневої кислоти (6 н, 50 мл) і екстрагували етилацетатом (100 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сполуки, вказаної у заголовку (5,9 г, 32 ммоль, вихід 97%), яку використовували у наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI) m/z = 183,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

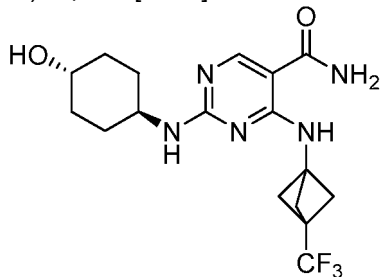
І. Бензил (4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат. До розчину 4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (5,9 г, 32 ммоль) у діоксані (80 мл) додавали ДІЕА (8,3 г, 64,2 ммоль), дифенілфосфорилазид (13,2 г, 48 ммоль) і фенілметанол (17,3 г, 160 ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі і потім концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням цільового продукту (9 г, 31 ммоль, вихід 96%). МС (ESI) m/z = 290,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ј. 4-Метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-амін гідрохлорид. До розчину бензил (4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамату (9 г, 31 ммоль) у метанолі (150 мл) додавали паладій на вугіллі (0,5 г, 10%). Реакційну суміш перемішували при 50°C в атмосфері водню (50 фунтів на кв.дюйм) протягом ночі і потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок розчиняли у розчині хлористоводневої кислоти (10% у метанолі, 50 мл) і перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Суміш концентрували і одержану тверду речовину суспендували у ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і залишок збирали та сушили з одержанням цільового продукту (3,8 г, 20 ммоль, виходом: 68%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч/млн 8,14 (уш.с., 3H), 3,04 (с, 3H), 1,83-1,80 (м, 6H), 1,68-1,64 (м, 6H); МС (ESI) m/z = 156,1 $[\text{M}+1]^+$.

К. 4-((1R,3S)-3-Гідроксициклогексиламіно)-2-(4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (1,2 г, 3,8 ммоль; синтез описаний у даному описі) і гідрохлориду 4-метоксибіцикло[2.2.2]октан-1-аміну (600 мг, 3,1 ммоль) в NMP (12 мл) додавали ДІЕА (1,03 г, 8 ммоль). Одержану суміш перемішували при 130°C при мікрохвильовому опроміненні протягом 3 год. Одержану суміш очищали хроматографією зі зворотною фазою на колонці з одержанням цільового продукту (230 мг, 0,6 ммоль, 15,5% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн 8,70 (уш.с., 1H), 8,08 (с, 1H), 5,40 (уш.с., 2H), 5,01 (уш. з, 1H), 3,99-3,96 (м, 1H),

3,75-3,70 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 6H), 1,99-1,97 (м, 2H), 1,90-1,86 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 6H), 1,38-1,22 (м, 4H). МС (ESI) $m/z = 390,2[M+1]^+$.

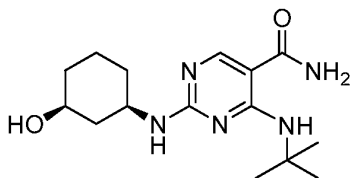
Приклад 58: 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід



5

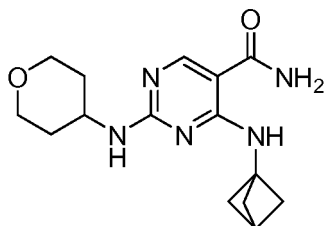
А. 2-((1r,4r)-4-Гідроксициклогексиламіно)-4-(3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід. До 5 мл NMP розчину 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метил-сульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (445 мг, 1,416 ммоль)) додавали гідрохлорид 3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (266 мг, 1,416 ммоль) і ДІЕА (0,494 мл, 2,83 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при температурі 90°C протягом ночі. РХ-МС показала, що маса цільового продукту мала домінуючий пік. Сиру реакційну суміш очищали безпосередньо на напівпрепаративній ВЕРХ (спосіб: 5-80% ацетонітрил + 0,1% ТФО у воді + 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднували і упарювали при зниженому тиску до об'єму <5 мл. Речовину потім нейтралізували насиченим бікарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Одержану тверду речовину розчиняли у метанолі і промивали через колонку StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP-Resin, елюючи метанолом. Упарювання розчинника при зниженому тиску давало 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід. Речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10% метанол у ДХМ протягом 1650 мл; 40 мл/хв.). Фракції продукту об'єднували і упарювали досуха з одержанням 2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксаміду (135 мг, 0,35 ммоль, 24,8% вихід); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 9,54 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,57-7,86 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 6,91-7,17 (м, 1H), 4,60 (д, J=4,29 Гц, 1H), 3,49-3,73 (м, 1H), 3,35-3,46 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 1,86 (д, J=11,32 Гц, 4H), 1,26 (уш. с., 4H); МС (ESI) $m/z = 386,0 [M+1]^+$.

Приклад 59: 4-(Трет-бутиламіно)-2-(((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід



А. 4-(Трет-бутиламіно)-2-(((1R,3S)-3-гідроксициклогексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 4-(трет-бутиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (250 мг, 0,918 ммоль; синтез описаний у даному описі) і (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (138 мг, 1,2 ммоль; одержаний як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) в NMP (10 мл) додавали ДІЕА (374 мг, 2,9 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (212,2 мг, 0,69 ммоль, вихід 75%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 8,86 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,53 (уш.с, 3H), 3,93-3,91 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 2,27-2,25 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,42-1,25 (м, 4H); МС (ESI) $m/z = 308,2 [M+1]^+$.

Приклад 60: 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піримідин-5-карбоксамід



40

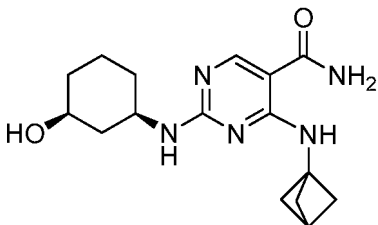
А. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. До перемішаного розчину 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (3,0 г, 16 ммоль) у ДМСО (20 мл) додавали ДІЕА (6,2 г, 48 ммоль) і гідрохлорид біцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (1,9 г, 16 ммоль; одержаний відповідно до *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)). Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 2 год. і потім виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (10% етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (3,5 г, 14,9 ммоль, 93% вихід). МС (ESI) $m/z = 233,2 [M+1]^+$.

В. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)-піримідин-5-карбоксамід. До розчину 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (3,45 г, 14,9 ммоль) у ДМСО (15 мл) додавали водний розчин перекису водню (8,4 г, 30%, 74,5 ммоль) і водний розчин гідроксиду натрію (12,4 мл, 6 моль/л, 74,5 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 50°C протягом 15 хв. і потім гасили, додаючи воду (30 мл). Тверду речовину, що сформувалася, збирали і сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту (3,5 г, 14,0 ммоль, 94% вихід). МС (ESI) $m/z = 251,2 [M+1]^+$.

С. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)-піримідин-5-карбоксамід і 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. мСРВА (4,3 г, 21 ммоль) порціями додавали до розчину 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (3,5 г, 14 ммоль) у ТГФ (40 мл) при 0°C. Хід реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії. Через 1 год. реакційну суміш концентрували. Одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням 3,1 г суміші, вказаної у заголовку. МС (ESI) $m/z = 267,2 [M+1]^+/283,2 [M+1]^+$.

Д. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду, 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (300 мг) і гідрохлориду тетрагідро-2Н-піран-4-аміну (181,5 мг, 1,32 ммоль) в NMP (10 мл) додавали ДІЕА (426 мг, 3,3 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Потім реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (221,3 мг, 0,73 ммоль, вихід 67%) у вигляді жовтого порошку. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 8,19 (с, 1H), 3,95-3,88 (м, 3H), 3,44-3,38 (м, 2H), 2,40 (с, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 2H); МС (ESI) $m/z = 304,2 [M+1]^+$.

Приклад 61: 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід

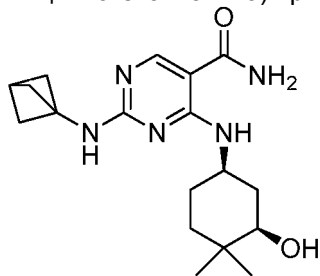


А. 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід і 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід. 3-Хлорбензопероксидну кислоту (4,27 г, 21 ммоль) порціями додавали до розчину 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (3,50 мг, 14 ммоль, синтез описаний у даному описі) у ТГФ (40 мл) при 0°C. Одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 1 год. і потім концентрували при зниженому тиску до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (5% метанол у ДХМ) з одержанням 310 мг суміші 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ESI) $m/z = 267,2 [M+1]^+/283,2 [M+1]^+$.

В. 4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексил)аміно)піримідин-5-карбоксамід. До суміші 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду і 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (300 мг) і (1S,3R)-3-аміноциклогексанолу (152 мг, 1,32 ммоль; одержаний як описано у *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) в NMP (10 мл) додавали ДІЕА (426 мг, 3,3 ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (230,2 мг, 0,73 ммоль, вихід 66%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 8,29 (с, 1H), 3,91-3,89 (м, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 2,50 (с,

1H), 2,29-2,25 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,97-1,83 (м, 3H), 1,41-1,21 (м, 4H); МС (ESI) m/z = 318,2 $[M+1]^+$.

Приклад 62: 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід



5

А. N-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-5-бром-4-(метилтіо)піримідин-2-амін. До розчину, що перемішується, 5-бром-2-хлор-4-(метилтіо)піримідину (1,0 г, 4,18 ммоль) в NMP (10,0 мл) додавали гідрохлорид біцикло[1.1.1]пентан-1-аміну (749 мг, 6,26 ммоль, одержаний відповідно до *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)) і ДІЕА (2,19 мл, 12,53 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 16 год. і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Твердий залишок розбавляли у 100 мл етилацетату і 50 мл 1 М водного розчину гідрофосфату натрію. Шари видаляли і водний шар екстрагували 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням N-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-5-бром-4-(метилтіо)піримідин-2-аміну (1250 мг, 4,37 ммоль, 105% вихід) у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. МС (ESI) m/z 286,0 $[M+1]^+$ і 288,0 $[M+H]^+$.

В. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил. N-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-5-бром-4-(метилтіо)піримідин-2-амін (1250 мг, 4,37 ммоль), цинковий пил (71,4 мг, 1,092 ммоль), ціанід цинку (333 мг, 2,84 ммоль), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен (196 мг, 0,349 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (200 мг, 0,218 ммоль) і ДМА (8,35 мл) об'єднували і нагрівали протягом ночі при 90°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 125 мл етилацетату і 50 мл води, і фільтрували через шар целюти. Шари фільтрату видаляли і водний шар екстрагували 75 мл етилацетату. Об'єднані етилацетатні шари промивали 2×50 мл насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла. Сире масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0%-30% етилацетат у гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (566 мг, 2,436 ммоль, 55,8% вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,81-9,08 (м, 1 H), 8,31-8,57 (м, 1 H), 2,55-2,63 (м, 3 H), 2,11 (с, 7 H). МС (ESI) m/z 233,3 $[M+1]^+$.

С. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (566 мг, 2,436 ммоль) у DMCO (7 мл) додавали 6 М водний розчин гідроксиду натрію (2,030 мл, 12,18 ммоль) і 30% водний розчин перекису водню (1,381 мл, 12,18 ммоль) при 0°C. Суміш потім перемішували при 50°C протягом 30 хв. і потім виливали у льодяну воду (50 мл). Тверді речовини, які утворювалися, перемішували на льодяній бані протягом 30 хв., фільтрували, промивали водою і потім сушили у вакуумній печі протягом ночі при 45°C з одержанням 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (410 мг, 1,638 ммоль, 67,2% вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,41 (с, 1 H), 7,03-8,34 (м, 2 H), 2,43-2,48 (м, 1 H), 2,35 (уш. с., 3 H), 2,09 (с, 6 H). МС (ESI) m/z 251,3 $[M+1]^+$.

Д. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксамід. До розчину, що перемішується, 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (410 мг, 1,638 ммоль) у хлороформі (39,0 мл) порціями додавали 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)-1,2-оксазиридин (514 мг, 1,965 ммоль). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом двох ночей в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді білої твердої речовини. До цієї твердої речовини додавали етилацетат (15 мл) і завись перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., фільтрували, промивали етилацетатом і сушили у вакуумній печі протягом декількох годин з одержанням 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (397 мг, 1,491 ммоль, 91% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 8,67-

9,14 (м, 2 H), 7,93-8,11 (м, 1 H), 7,41-7,54 (м, 1 H), 2,68-2,79 (м, 3 H), 2,43-2,48 (м, 1 H), 2,02-2,21 (м, 6 H). МС (ESI) m/z 267,0 $[M+1]^+$.

Е. 2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід. До суспензії, що перемішується, 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(метилсульфініл)піримідин-5-карбоксаміду (397 мг, 1,491 ммоль) і суміші гідрохлориду (1R,5R)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанолу і гідрохлориду (1S,5S)-5-аміно-2,2-диметилциклогексанолу (348 мг, 1,938 ммоль, синтез описаний у даному описі) у ДМФ (4,88 мл) додавали ДІЕА (0,78 мл, 4,47 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом ночі. Сиру реакційну суміш виливали у 60 мл льодяної води. Одержували завись одержаної твердої речовини протягом ~1 год., фільтрували, промивали водою і сушили протягом декількох годин у вакуумній печі при 45°C з одержанням суміші 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксаміду і 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксаміду (481 мг, 1,392 ммоль, 93% вихід). Цю речовину відділяли за допомогою препаративної хіральної SFC, використовуючи колонку ChiralPak AD-H, 250×30 mm I.D. з ізократичним 40% етанолом + 0,1% гідроксидом амонію у CO₂ градієнті при швидкості потоку 120 мл/хв. і при 38°C. Ізомер, який елюювався швидше, був позначений як Пік 1 і було одержано 132 мг (0,382 ммоль). Ізомер, який елюювався повільніше, був позначений як Пік 2 і було одержано 120 мг (0,349 ммоль).

Пік 1: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,85-9,12 (м, 1H), 8,14-8,44 (м, 1H), 7,63-7,90 (м, 1H), 4,47-4,63 (м, 1H), 3,76-3,96 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,04 (с, 6H), 1,87-1,99 (м, 1H), 1,66-1,83 (м, 1H), 1,04-1,47 (м, 4H), 0,92 (с, 3H), 0,82 (с, 3H) МС (ESI) m/z 346,3 $[M+1]^+$.

Пік 2: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,88-9,07 (м, 1H), 8,25-8,45 (м, 1H), 7,57-7,90 (м, 1H), 4,46-4,59 (м, 1H), 3,78-3,96 (м, 1H), 3,09-3,22 (м, 1H), 2,35-2,47 (м, 1H), 2,04 (с, 6H), 1,87-1,99 (м, 1H), 1,66-1,80 (м, 1H), 1,37-1,48 (м, 1H), 1,12-1,34 (м, 3H), 0,88-0,94 (м, 3H), 0,71-0,86 (м, 3H). МС (ESI) m/z 346,3 $[M+1]^+$. За допомогою порівняння сили SAR з аналогічними сполуками з відомою абсолютною стереохімією, як наведено у даному описі, Пік 1 був позначений як 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід. Пік 2 був позначений як 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід.

Аналізи

Біохімічні аналізи

А. Флуоресцентні аналізи з розрізненням у часі

Аналіз JNK1. 384-ямкові флуоресцентні аналізи з розрізненням у часі використовували для контролю активності JNK1. Аналіз JNK1 проводили у наступному аналітичному буфері: 50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT і 0,01% Tween 20. Для ініціювання реакції 100 nM ULightTM-міченого пептиду 4EBP1 (Perkin-Elmer) і 5 мкМ АТФ перемішували разом з 500 pM JNK1 (Carna Biosciences) з одержанням загального об'єму 20 мкл у кожній ямці. Аналітичний планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 1 год. і зупиняли, використовуючи суміш 30 mM EDTA і 4 nM Eu-anti-4EBP1, додаючи 20 мкл зупиняючого розчину у кожен ямку. Планшет читували на зчитувачі Perkin-Elmer Envision Reader.

Аналіз JNK2. 384-ямкові флуоресцентні аналізи з розрізненням у часі використовували для контролю активності JNK2. Аналіз JNK2 проводили у наступному аналітичному буфері: 50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT і 0,01% Tween 20. Для ініціювання реакції 100 nM ULightTM-міченого пептиду 4EBP1 (Perkin-Elmer) і 5 мкМ АТФ перемішували разом з 500 pM JNK2 (Carna Biosciences) з одержанням загального об'єму 20 мкл у кожній ямці. Аналітичний планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 1 год. і зупиняли, використовуючи суміш 30 mM EDTA і 4 nM Eu-anti-4EBP1, додаючи 20 мкл зупиняючого розчину у кожен ямку. Планшет читували на зчитувачі Perkin-Elmer Envision Reader.

В. Каскадні аналізи Z'-LYTE®

Аналіз JNK1. Каскадний кіназний аналіз JNK1 Z'-LYTE® проводили у наступному буфері: 50 mM HEPES при pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA і 1 mM DTT. Одержували 10 мкл кіназної реакційної суміші, що містить 1,81-7,25 нг JNK1, 25 нг неактивного MAPKAPK2, 100 мкМ АТФ і 2 мкМ Ser/Thr 04 пептиду. Аналітичну суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім до реакційної суміші додавали 5 мкл розвиваючого реагента А (Invitrogen, PV3295) у розведенні 1:512 та інкубували при кімнатній температурі протягом ще однієї години. Дані потім читували на флуоресцентному планшет-рідері і аналізували.

Аналіз JNK2. Каскадний кіназний аналіз JNK2 Z'-LYTE® проводили у наступному буфері: 50 mM HEPES при pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA і 2 mM DTT. Одержували 10 мкл кіназної реакційної суміші, що містить 0,38-1,5 нг JNK2, 100 нг неактивного MAPKAPK2, 100

мкМ АТФ і 2 мкМ Ser/Thr 04 пептиду. Аналітичну суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім до реакційної суміші додавали 5 мкл розвиваючого реагента А (Invitrogen, PV3295) у розведенні 1:512 та інкубували при кімнатній температурі протягом ще однієї години. Дані потім зчитували на флуоресцентному планшет-рідері і аналізували.

5 С. Радіоактивні аналізи

Аналіз JNK1. Радіоактивний аналіз кінази JNK здійснювали у 96-ямковому планшеті з кінцевим об'ємом 100 мкл. Кінцева концентрація аналізу становила 6,6 мкМ АТФ (3-кратний АТФ Km), 2,64-5 мкг/мл JNK1 і 100 мкг/мл cJUN. JNK1 розбавляли у наступному буфері для розведення (20 мМ HEPES pH 7,6, 0,1 мМ EDTA, 2,5 мМ MgCl₂, 0,004% (мас./об.) Triton X100, 2 мкг/мл Леупептид, 20 мМ В-гліцерин фосфат, 0,1 мМ Na₃VO₄ дитіотреїтол) і потім заздалегідь змішували з cJun, розведеним у субстратному буфері (20 мМ HEPES pH 7,6, 50 мМ NaCl, 0,1 мМ EDTA, 2,5 мМ MgCl₂, 0,05% (мас./об.) Triton X100). Суміш JNK1/cJun (85 мкл) додавали в інгібітор (5 мкл), розбавлений у 100% ДМСО, з одержанням кінцевої концентрації ДМСО в аналізі 5% (об./об.). Суміш ферменту, субстрату та інгібітору залишали зрівноважуватися при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакцію починали, додаючи 10 мкл 10X АТФ у кіназному буфері (130 мМ MgCl₂, 6 мМ дитіотреїтол, 150 мМ паранітрофенілфосфат, 100 мкКю/мл γ-[³³P]-АТФ). Реакції залишали здійснюватися на 60 хвилин, а потім осаджували білок за допомогою трихлороцтової кислоти (7,2% кінцевого ТСА). Через 30 хвилин інкубування з ТСА реакційні продукти збирали на скляному мікрофільтрі для 96-ямкових планшетів (Millipore MANF C1H60), використовуючи Packard Filtermate. Залишок промивали фосфатним сольовим буфером і кількість фосфату, вбудовану в cJun, кількісно визначали за допомогою сцинтиграфічного лічильника, використовуючи Packard Topcount-NXT. Всі аналізи проводили в умовах, при яких вбудовування фосфату було лінійним відносно часу і концентрації ферменту. Значення IC₅₀ розраховували як концентрацію інгібітору, при якій фосфорилювання c-Jun зменшувалося на 50% від контрольної величини.

Аналіз JNK2. Аналіз здійснювали у 96-ямковому планшеті з кінцевим об'ємом 100 мкл. Кінцева концентрація аналізу становила 6,6 мкМ АТФ (3-кратний АТФ Km), 0,2-0,53 мкг/мл JNK2 і 100 мкг/мл cJUN. JNK2 розбавляли у наступному буфері для розведення (20 мМ HEPES pH 7,6, 0,1 мМ EDTA, 2,5 мМ MgCl₂, 0,004% (мас./об.) Triton X100, 2 мкг/мл Леупептид, 20 мМ В-гліцерин фосфат, 0,1 мМ Na₃VO₄ дитіотреїтол) і потім заздалегідь змішували з cJun, розведеним у субстратному буфері (20 мМ HEPES pH 7,6, 50 мМ NaCl, 0,1 мМ EDTA, 2,5 мМ MgCl₂, 0,05% (мас./об.) Triton X100). Суміш JNK2/cJun (85 мкл) додавали в інгібітор (5 мкл), розбавлений у 100% ДМСО, з одержанням кінцевої концентрації ДМСО в аналізі 5% (об./об.). Суміш ферменту, субстрату та інгібітору залишали зрівноважуватися при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакцію починали, додаючи 10 мкл 10X АТФ у кіназному буфері (130 мМ MgCl₂, 6 мМ дитіотреїтол, 150 мМ паранітрофенілфосфат, 100 мкКю/мл γ-[³³P]-АТФ). Реакції залишали здійснюватися на 60 хвилин, а потім осаджували білок за допомогою трихлороцтової кислоти (7,2% кінцевого ТСА). Через 30 хвилин інкубування з ТСА реакційні продукти збирали на скляному мікрофільтрі для 96-ямкових планшетів (Millipore MANF C1H60), використовуючи Packard Filtermate. Залишок промивали фосфатним сольовим буфером і кількість фосфату, вбудовану в cJun, кількісно визначали за допомогою сцинтиграфічного лічильника, використовуючи Packard Topcount-NXT. Всі аналізи проводили в умовах, при яких вбудовування фосфату було лінійним відносно часу і концентрації ферменту. Значення IC₅₀ розраховували як концентрацію інгібітору, при якій фосфорилювання c-Jun зменшувалося на 50% від контрольної величини.

45 Клітинні аналізи

Аналіз RAW264.7 фосфо-cJun у суцільній клітині. Клітини RAW264.7 були придбані від American Tissue Culture Collection і підтримувалися у середовищі для зростання, що складається з 90% високоглюкозного середовища Ігла, модифікованого за методом Дульбекко (Invitrogen), 10% бичачої фетальної сироватки (Hyclone) і 2 мМ L-глутаміну (Invitrogen). Всі клітини культивували при 37°C у 95% повітрі і 5% CO₂. Клітини вміщували з щільністю 1,0×10⁵ клітин на ямку у 96-ямковий планшет у 120 мкл середовища для зростання. Маточний розчин сполуки діамінопіримідину (30 мМ) серійно розбавляли ДМСО, потім розбавляли у середовищі для зростання і додавали у кожну ямку у вигляді 10х концентрованого розчину в об'ємі 15 мкл, змішували і залишали інкубуватися з клітинами. Носій сполуки (ДМСО) підтримували при кінцевій концентрації 0,2% у всіх ямках. Через 30 хвилин клітини активували ліпополісахаридом (ALEXIS Biochemicals) у кінцевій концентрації 25 нг/мл. Ліпополісахарид додавали як 10х концентрований розчин у середовищі для зростання і додавали в об'ємі 15 мкл на ямку. Планшети з клітинами культивували протягом 1 год., потім клітинне середовище видаляли. Рівень білка c-Jun, який фосфорилювався на серині у положенні 63, вимірювали відповідно до

інструкцій виробника для набору для лізису Kit-Phospho-c-Jun (Ser 63) для проведення суцільноклітинного аналізу (Meso Scale Discovery) за винятком того, що концентрація NaCl у буфері для лізису була вище кінцевої концентрації 350 мМ. Значення IC₅₀ розраховували як концентрацію сполуки діамінопіримідину, при якій рівень фосфорилізованого білка c-Jun зменшувався на 50% сигнального вікна. Конкретні сполуки таблиці 1, 2 і 3 мали значення IC₅₀ від 0,01 до 30 мкМ у цьому аналізі.

Аналіз продукування IL-2 Т-клітинами Jurkat. Т-клітини Jurkat (клон Е6-1) були придбані від American Tissue Culture Collection і підтримувалися у середовищі для зростання, що складається з середовища RPMI 1640, яке містить 2 мМ L-глутаміну (Mediatech) з 10% бичачою фетальною сироваткою (Hyclone) і пеніцилін/стрептоміцин. Всі клітини культивували при 37°C у 95% повітрі і 5% CO₂. Клітини вміщували з щільністю 1,0×10⁵ клітин на ямку у 96-ямковий планшет у 120 мкл середовища для зростання. Маточний розчин сполуки діамінопіримідину (20 мМ) розбавляли у середовищі для зростання і додавали у кожну ямку у вигляді 10х концентрованого розчину в об'ємі 15 мкл і залишали передінкуватися з клітинами протягом 30 хв. Носій сполуки (диметилсульфоксид) підтримували при кінцевій концентрації 0,2% у всіх зразках. Через 30 хвилин клітини активували РМА (форболміристатацетат; кінцева концентрація 50 нг/мл) і РНА (фітогемаглютинін; кінцева концентрація 1 мкг/мл). РМА і РНА додавали як 10х концентрований розчин, одержаний у середовищі для зростання, і додавали в об'ємі 15 мкл на ямку. Планшети з клітинами культивували протягом 6 год. Клітини осаджували центрифугуванням і середовище видаляли і зберігали при -20°C. Аліквоти середовища аналізували відповідно до інструкцій виробника набору Human IL-2 Tissue Culture (Meso Scale Discovery). Значення IC₅₀ розраховували як концентрацію сполуки діамінопіримідину, при якій продукування IL-2 зменшувалося на 50% сигнального вікна. Конкретні сполуки таблиці 1, 2 і 3 мали значення IC₅₀ від 0,01 до 10 мкМ у цьому аналізі.

Моделі на тваринах

Аналіз pсJun та *in vivo* продукування TNF-α, індуковане LPS у щура або миші. Самців щурів CD або мишей C57Bl/6 одержували від Charles River Laboratories, вік - 7 тижнів або 20 г ваги, відповідно, залишали для акліматизації за тиждень до застосування. У щурів латеральну хвостову вену канюлювали черезшкірно 22-gage катетерною голкою під дихальним наркозом ізофлураном і 20 мкг LPS (E. Coli 055:BS) і катетери промивали 2,5 мл/кг нормальним сольовим розчином для ін'єкцій. У мишей 1 мг/кг LPS (E. Coli 055:BS) у сольовому розчині вводили внутрішньочеревинно в об'ємі 200 мкл. Тваринам вводили сполуку діамінопіримідину пероральним гаважем 15-180 хв. до ін'єкції LPS. Кров збирали шляхом кардіальної пункції через 90 хвилин або 2 години після введення LPS у щурів і мишей, відповідно, і печінку та епідидимальний жир виділяли для аналізу pсJun, використовуючи Mesoscale Discovery Platform. Плазму одержували використовуючи пробірки для розділення з літій-гепарином і заморожували при -80°C перед проведенням аналізу. Рівні TNF-α визначали, використовуючи набір для специфічного TNF-α ELISA для щурів або мишей (Mesoscale Discovery). Печінку і епідидимальний жир гомогенізували і піддавали дії ультразвуку у буфері для лізису Mesoscale, визначали склад білка (набір для визначення білка BCA) і рівні pсJun вимірювали (Mesoscale Discovery). Значення ED₅₀ розраховували як дозу сполуки діамінопіримідину, при якій рівні TNF-α або pсJun знижувалися до 50% від контрольної величини. Конкретні сполуки таблиці 1, 2 і 3 мали значення ED₅₀ від 30 до 100 мг/кг у цьому аналізі.

Холінодефіцитна амінокислотна домішка індукувала неалкогольний стеатогепатит (NASH) на моделях щура. Самців щурів Wistar одержували від Charles River Laboratories, вік - 7 тижнів, залишали для акліматизації за тиждень до використання. Щурів годували холінодефіцитною L-амінокислотою домішкою (CDAA) (Dyets Inc) протягом до 12 тижнів. Щурам вводили сполуку діамінопіримідину пероральним гаважем один або два рази на день, починаючи з моменту ведення домішки протягом між 2 і 12 тижнями. У момент завершення дослідження кров збирали шляхом серцевої пункції і виділяли печінку та епідидимальний жир. Тканину печінки піддавали гістології і кількість стеатозу або фіброзу кількісно визначали за забарвлюванням H&E (гематоксилін і еозин) або червоним пікро Sirius. Функцію печінки досліджували аналізом ферментів печінки, наприклад, ALT і AST у плазмі і сироватці. Крім того, рівні фосфо-cJun у печінці кількісно визначали за допомогою IHC, як описано Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009). Значення ED₅₀ розраховували як дозу сполуки діамінопіримідину, при якій фіброз, стеатоз, ферменти печінки і/або рівні p-cJun знижувалися на 50% від контрольної величини. Конкретні сполуки таблиці 1, 2 і 3 мають або, як було показано, мали значення ED₅₀ від 30 до 100 мг/кг у цьому аналізі.

Модель фіброзу при лігуванні жовчних протоків. Самців мишей BALB/c (22-24 г) купували від Charles River Laboratories і залишали акліматизуватися протягом одного тижня перед

хірургічним втручанням. Анестетик катамін (80-100 мг/кг)/ксилазин (8 мг/кг), що вводяться в.в., використовували для хірургічного втручання щодо лігування жовчних протоків. Абдомінальний розріз давав доступ до жовчної протоки, яку лігували двома 6,0 швами з шовку, накладеними рострально на жовчну протоку, зв'язуючи її з кишечником. Для закриття черевної стінки і шкіри використовували 3-0 викрильний шов. Після операції мишам щодня вводили 1 мл розчину Рінгера з лактатом підшкірно, а також корм протягом всього дослідження. Сполуки, що тестуються, вводили пероральним гаважем починаючи з наступного дня після хірургічного втручання. Дослідження зупиняли на 14 день після перев'язки жовчної протоки. Кров збирали пункцією серця і сироватку виділяли для клінічного аналізу функції печінки (ALT, AST і білірубін). Тканину печінки збирали і обробляли гістологічно, забарвлювали H&E (гематоксиліном та еозином) або червоним пікро Sirius, і використовували для оцінки кількості запалення, перипортальної гіперплазії, некрозу і фіброзу, викликаного перев'язуванням жовчної протоки хірургічним втручанням. Крім того, рівні фосфо-cJun у печінці кількісно визначали за допомогою IHC, як описано Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009). Деякі сполуки з таблиці 1, 2 і 3 показують або можуть показати статистично значуще інгібування запалення, перипортальної гіперплазії, некрозу, фіброзу і/або рівнів фосфо-cJun у дозах від 10 до 300 мг/кг QD або BID.

Модель фіброзу з тетрахлоридом вуглецю. Самців мишей C57BL/6, одержаних від Harlan, вагою 22-24 г, після прибуття залишали акліматизуватися протягом одного тижня перед використанням. Фіброз створювали внутрішньочеревинною ін'єкцією CCl₄ (0,75 мл/кг) у мінеральному маслі (15% об./об. CCl₄ у мінеральному маслі) 3 рази на тиждень. Тваринам вводили сполуку діамінопіримідину пероральним гаважем за 1 годину до першої ін'єкції CCl₄ і потім щодня або двічі на день до кінця дослідження, через 28 днів. Після закінчення дослідження кров збирали шляхом пункції серця і виділяли печінку. Тканину печінки піддавали гістології і кількість стеатозу або фіброзу кількісно визначали після забарвлювання H&E (гематоксилін та еозин) або червоним пікро Sirius. Функцію печінки оцінювали аналізом ферментів печінки, наприклад, ALT і AST у плазмі або сироватці. Крім того, рівні фосфоро-cJun у печінці кількісно оцінювали IHC, як описано Ma F. et. al. Lab Invest; 89(4):470-84 (2009). Деякі сполуки таблиці 1, 2 і 3 показують або можуть показати статистично значуще інгібування запалення, перипортальної гіперплазії, некрозу, рівнів фіброзу і/або фосфоро-cJun у дозах від 10 до 300 мг/кг QD або BID.

Шкірна модель з блеоміцином: Самців або самок мишей DBA/2 одержували від Harlan, вага - 22-24 г після прибуття, і залишали акліматизуватися протягом одного тижня перед використанням. Фіброз шкіри викликали підшкірною ін'єкцією блеоміцину (0,5 мг/мл у загальному об'ємі 100 мкл) через день протягом 6 тижнів у визначених ділянках верхньої частини спини. Тваринам вводили сполуку діамінопіримідину шляхом перорального гаважа за 1 годину до першої ін'єкції блеоміцину, а потім щодня або двічі на день до кінця дослідження, через 3 або 6 тижнів. Після закінчення дослідження кров збирали шляхом пункції серця і знімали шкіру. Шкіру піддавали гістологічному аналізу і визначали товщину дерми після забарвлювання H&E (гематоксиліном і еозином). Деякі сполуки таблиці 1, 2 і 3 показали статистично значуще інгібування товщини шкіри у дозах від 10 до 300 мг/кг QD або BID.

Модель легенів з блеоміцином: Самців мишей C57BL/6 одержували від Charles River Laboratories і тварин залишали для акліматизації не менше, ніж на 5 днів. Тварин тримали при 12-годинному циклі світло/темрява і у віці приблизно 8 тижнів на початку дослідження. Мишей піддавали легкій анестезії ізофлураном і відкривали трахею. На день 0 ін'єктували блеоміцин (30 мкл, 0,05 Од) у трахею. Після ін'єкції блеоміцину рану закривали, використовуючи кліпси, і тварин залишали відновлюватися. Преднізолон (позитивний контроль, дозу вводили внутрішньочеревинно), носій (перорально) або сполуку діамінопіримідину (перорально) вводили від 30 хв. до 2 год. перед введенням блеоміцину (профілактична модель) або через 4 дні після введення блеоміцину (терапевтична модель). Дозу з носієм або сполукою діамінопіримідину вводили двічі щодня протягом всього дослідження, дозу преднізолону вводили один раз на день. Миші знаходилися під щоденним спостереженням для виявлення побічних наслідків введення речовини, що тестується, у тому числі впливу на масу тіла. Мишей умертвляли на 13 день. Здійснювали бронхоальвеолярний лаваж, використовуючи 1 мл фізіологічного розчину, забуференого фосфатом (PBS), і аналізували загальне число лейкоцитів. Результати виражені у вигляді загального числа одержаних клітин. Макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити кількісно аналізували в аналізах BALF. Частки легенів обробляли для гістологічного дослідження, забарвлюючи H&E (гематоксилін та еозин) або трихромом TUNEL. Зрізи з трихромом оцінювали на тяжкість фіброзу, як описано раніше

(Ashcroft et al. J.Clin.Pathol. 41:467-470 (1988)). Деякі зі сполук Таблиці 1, 2 і 3 можуть показати статистично значуще інгібування фіброзу легенів при дозах від 10 до 300 мг/кг QD або BID.

5 Модель вовчачка: Самок мишей NZB/NZW F1 одержували від Jackson Laboratories між 4-12 тижневим віком після прибуття і залишали акліматизуватися протягом одного тижня перед використанням і розвитком спонтанного SLE-подібного захворювання. Тваринам вводили сполуку діамінопіримідину шляхом перорального гаважа на початку дослідження і потім щодня або двічі на день до кінця дослідження аж до 6 місяців. Кров збирали протягом всього дослідження і сироватку виділяли для вимірювання виникнення двохланцюжкової ДНК стандартним методом ELISA і протеїнсечовини у сечі. Деякі зі сполук таблиці 1, 2 і 3 показали

10 статистично значуще інгібування протеїнсечовини або двохланцюжкової ДНК при дозі від 10 до 300 мг/кг QD або BID.

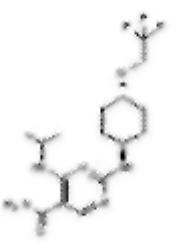
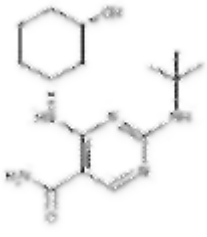
Модель UUO фіброзу нирок: Самців щурів CD-IGS одержували від Charles River Laboratories, вага приблизно 150-160 г, і залишали акліматизуватися протягом одного тижня до початку дослідження. Щурів анестезували кетаміном/ксилазином і хірургічну ділянку стерилізували 70% етанолом і бетадином. Сечовід відкривали через серединний розріз і лігували двічі, використовуючи 5,0 шовкову нитку на відстані 1 см один від одного, і розрізали між лігуванням. Розріз закривали, використовуючи 3,0 шовкову нитку, і тварин залишали відновлюватися. Тваринам вводили сполуку діамінопіримідину за допомогою перорального гаважа за 1 годину до перев'язки сечоводу і потім щодня або двічі на день до кінця дослідження через 7 днів. Після закінчення дослідження кров збирали шляхом пункції серця і нирки виділяли. Нирки піддавали гістологічному і морфологічному аналізу, і кількість фіброзу кількісно оцінювали після забарвлювання H&E (гематоксиліном і еозином), червоним пікро Sirius або забарвлювання альфа-актином гладких м'язів. Деякі зі сполук таблиці 1, 2 і 3 показали статистично значуще інгібування фіброзу або забарвлювання альфа-актином гладких м'язів

25 при дозах від 10 до 300 мг/кг QD або BID.

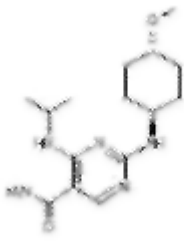
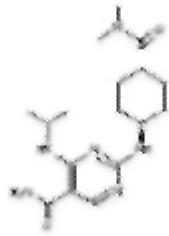
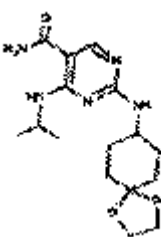
Таблиці активності

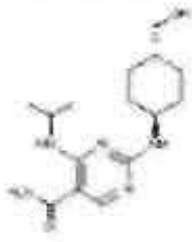
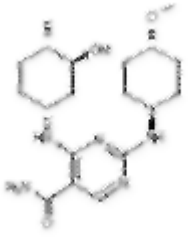
Кожну сполуку у таблиці 1, 2 і 3 терсували в одному або декількох біохімічних аналізах JNK1 і була виявлена активність, як вказано у даному описі, всіх сполук з IC_{50} нижче 10 мкМ в аналізі, деяких сполук з IC_{50} нижче 200 нМ (рівень активності D), деяких з IC_{50} між 200 нМ і 800 нМ (рівень активності C), деяких з IC_{50} між 800 нМ і 1 мкМ (рівень активності B), та інших з IC_{50} між 1 мкМ і 10 мкМ (рівень активності A).

Таблиця 1



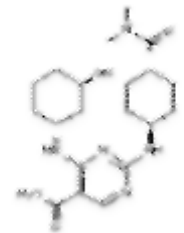
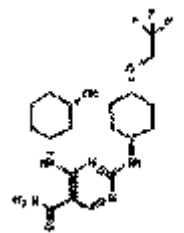
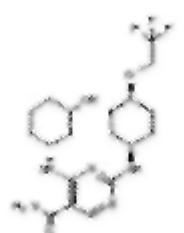

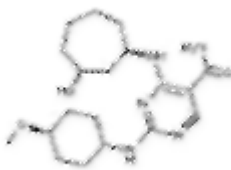
Сполука A-	Структура	Назва	МН ⁺	Активний рівень
1		4-(ізопропіламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	376,3	D
2		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,4	D

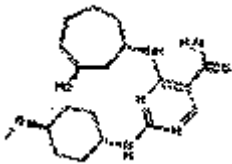

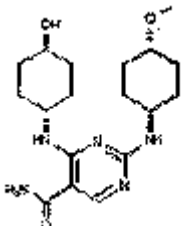
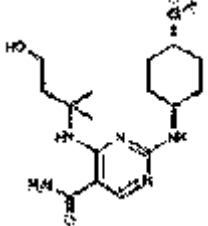
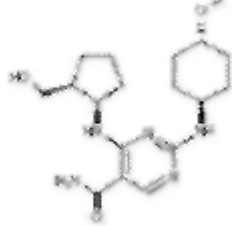
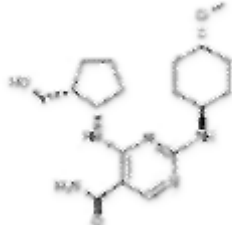
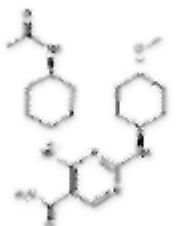
3		2-(4,4-дифторцикло-гексиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	314,2	D
4		2-(((1R,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	386,4	D
5		2-(4,4-дифторцикло-гексиламіно)-4-((1R,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	356,3	D
6		2-(((1R,4R)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-циклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
7		4-((1R,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	322,1	D
8		2-(((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,4	D

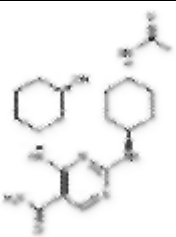
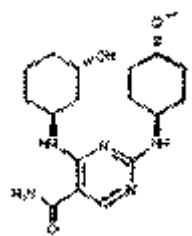
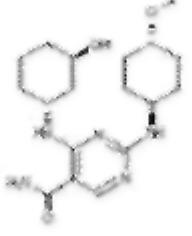
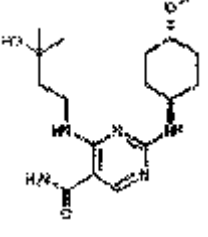
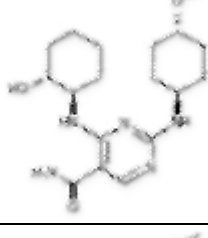
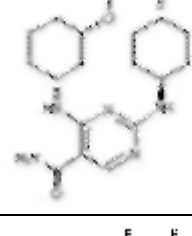
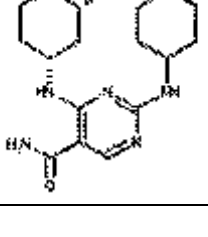
9		4-(ізопропіламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексил-аміно)-піримідин-5-карбоксамід	308,3	D
10		2-((1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,3	D
11		2-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	C

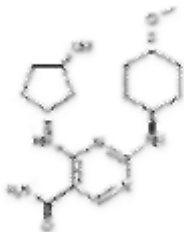
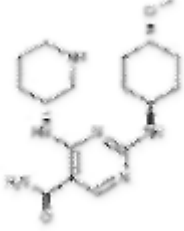
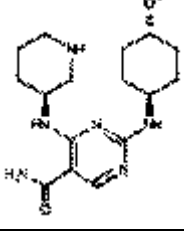
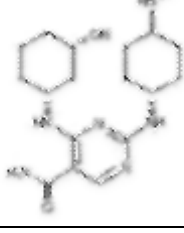
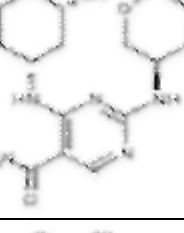
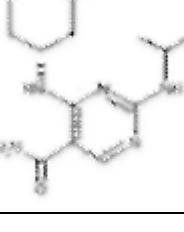
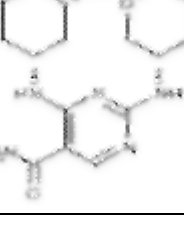
12		2-((1r,4r)-4-(гідроксиметил)-циклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,3	D
13	Можливі ізомери	Пік 4	366,3	D
14		Пік 3	336,3	D
15		Пік 2	366,3	D
16		Пік 1	366,3	D
		Один з 4-(5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід; 4-(5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід; 4-(5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід; або 4-(5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід; піримідин-5-карбоксамід		
17		4-((1R,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378	D

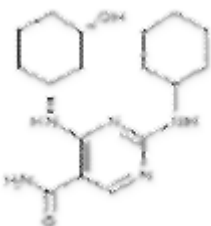
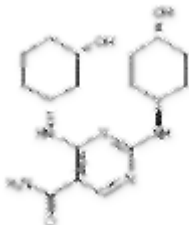
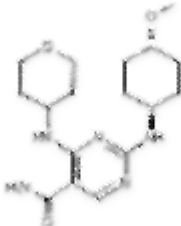
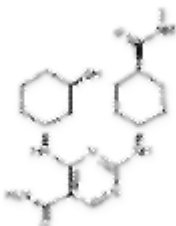
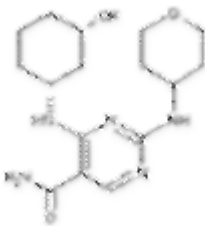
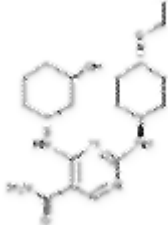
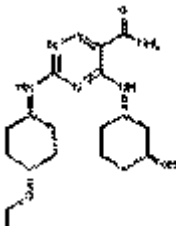
18		4-((1S,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378	C
19		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378	D
20		4-((1S,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378	D
21		2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	400,5	D
22		2-((1r,4R)-4-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,5	D
23		4-((1R,3R)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,5	D
24		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,5	D

25		2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((S)-2-оксопіперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	363,2	D
26		2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((R)-2-оксопіперидин-4-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,2	C
27		2-((1r,4R)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	405	D
28		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	432	D
29		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	432	D
30		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
31		4-((1R,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D

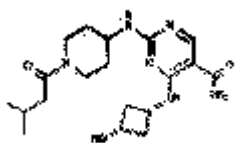
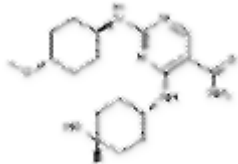
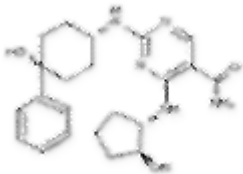
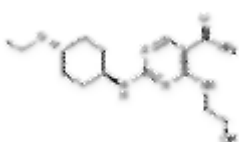
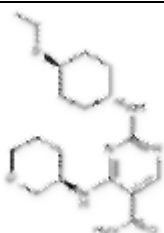
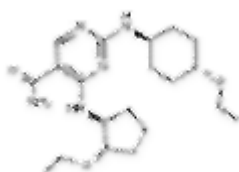
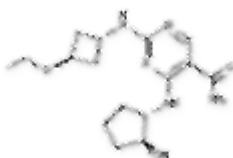
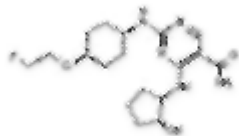
32		4-((1S,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
33		4-((1S,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
34		4-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
35		4-(4-гідрокси-2-метилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	352,2	D
36		4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,5	D
37		4-((1S,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,5	C
38		4-((1r,4r)-4-ацетамідоциклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	405,2	D

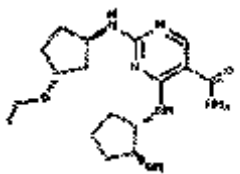
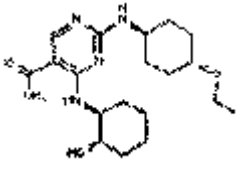
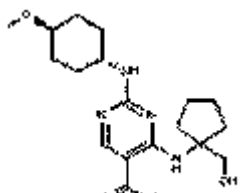
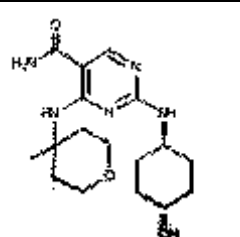
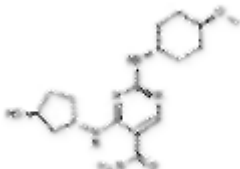
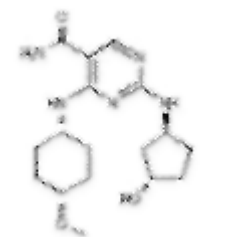
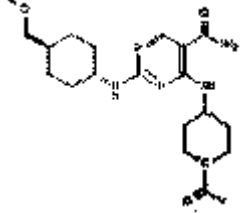
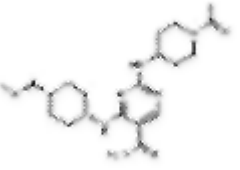
39		2-((1R,4R)-4-ацетамідоциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,2	D
40		4-((1S,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,9	D
41		4-((1R,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,9	D
42		4-(3-гідрокси-3-метилбутиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	352,4	D
43		4-((1R,2R)-2-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
44		4-((1R,3S)-3-метоксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,4	D
45		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	370,2	D

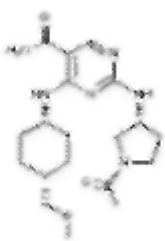

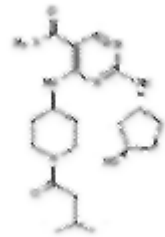
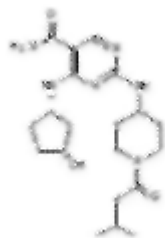
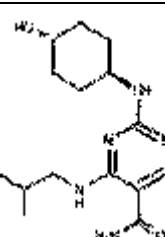
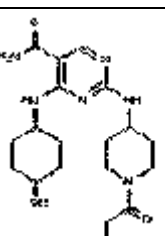
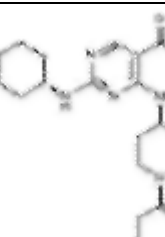
46		4-((1R,3S)-3-гідроксициклопентиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,1	D
47		2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((R)-піперидин-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	349,2	D
48		2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((S)-піперидин-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	349,4	B
49		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метиламіно)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,5	D
50		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
51		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	294,2	D
52		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D

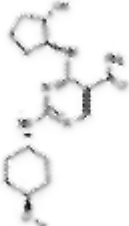
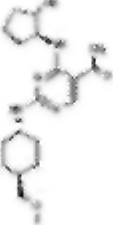
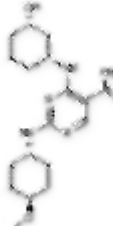
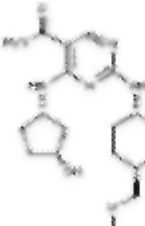
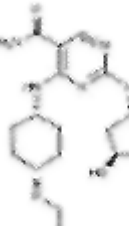
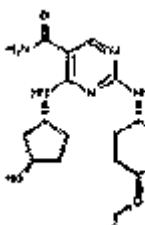
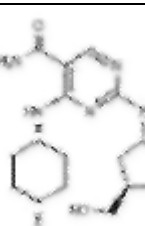
53		2-(циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
54		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
55		2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,1	C
56		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,2	D
57		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
58		2-((1R,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	377,9	D
59		2-((1R,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	377,9	D

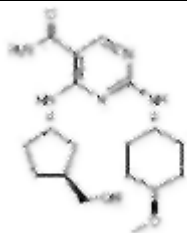
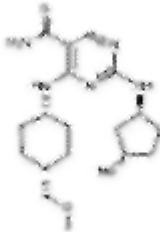
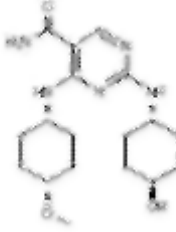
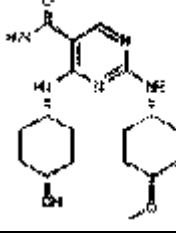
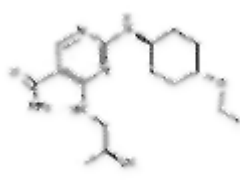
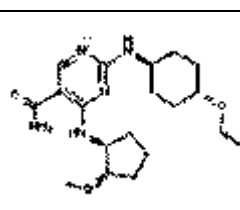
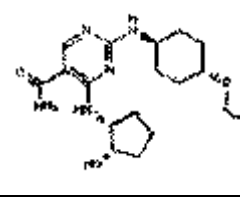
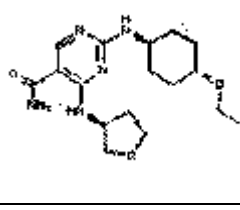
60		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
61		4-((1S,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
62		2-((1s,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	B
63		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	C
64		2-((1S,3S)-3-етоксициклопентиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	C
65		4-((1R,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
66		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
67		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((R)-2-гідроксипропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід	338,3	D

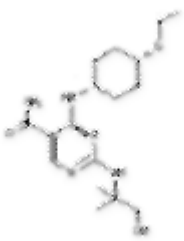
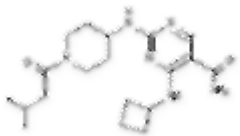
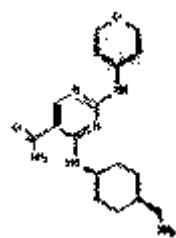
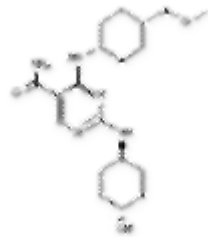
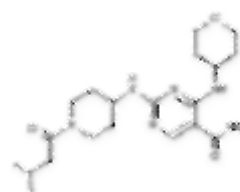
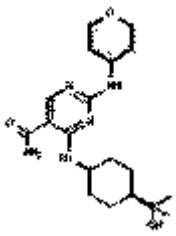
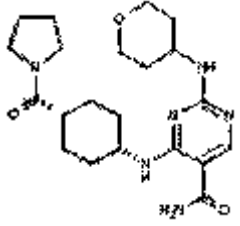
68		4-((1s,3s)-3-гідроксициклобутиламіно)-2-(1-(3-метилбутаноїл)-піперидин-4-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,3	D
69		4-((1s,4s)-4-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
70		2-((1s,4R)-4-гідрокси-4-фенілциклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	412,3	C
71		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(2-гідроксіетиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	324,2	D
72		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
73		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-етоксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	392,4	D
74		2-((1r,3S)-3-етоксициклобутиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,3	C
75		2-((1r,4S)-4-(2-фторетокси)циклогексил-аміно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	382,3	D

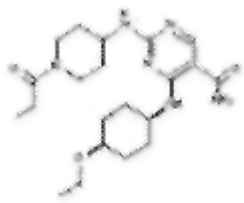
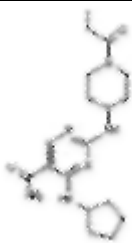
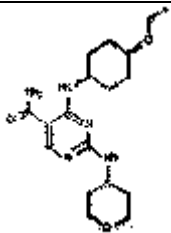
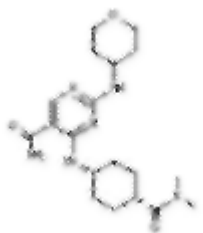
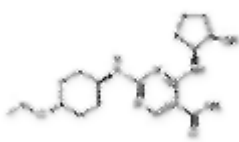
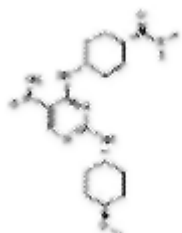
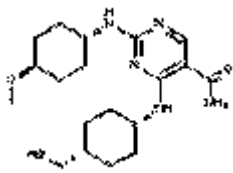
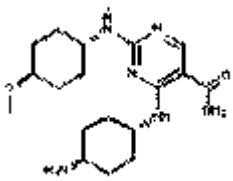
76		2-((1R,3R)-3-етоксициклопентиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,3	C
77		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
78		4-(1-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
79		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
80		4-((1S,3R)-3-гідроксициклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
81		2-((1S,3S)-3-гідроксициклопентиламіно)-4-((1s,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
82		4-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	405,3	C
83		2-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-4-((1s,4s)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	405,4	C

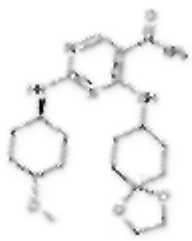
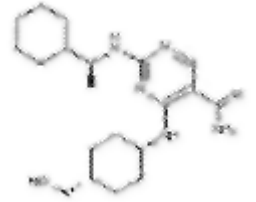
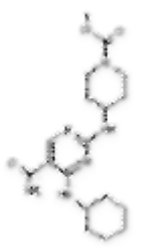
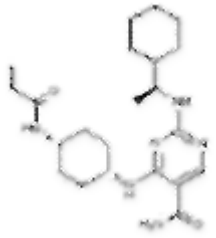
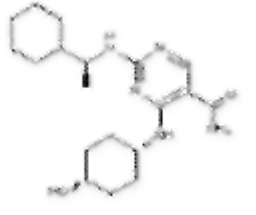
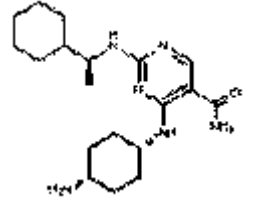
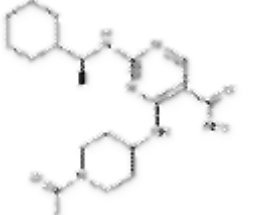
84		2-((R)-1-ацетилпіролідін-3-іламіно)-4-((1s,4S)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,4	C
85		4-((S)-1-ацетилпіролідін-3-іламіно)-2-((1r,4S)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,3	C
86		2-((1R,3R)-3-гідроксициклопентиламіно)-4-(1-(3-метилбутаноїл)-піперидин-4-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	405,3	C
87		4-((1S,3R)-3-гідроксициклопентиламіно)-2-(1-(3-метилбутаноїл)-піперидин-4-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	405,3	D
88		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,3	D
89		4-((1s,4s)-4-гідроксициклогексиламіно)-2-(1-пропіонілпіперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	391,3	D
90		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-пропіонілпіперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	391,3	D

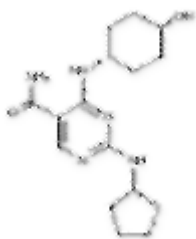
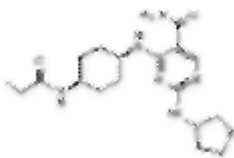
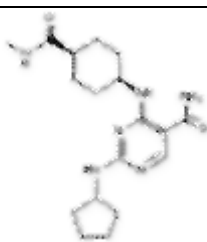
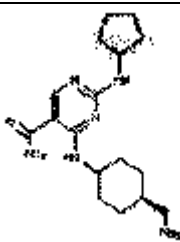
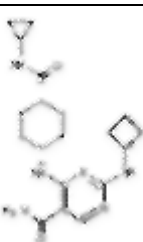
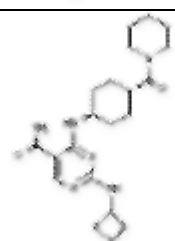
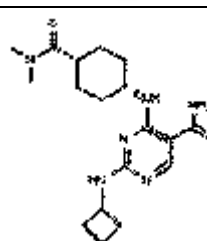
91		4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
92		4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,4	D
93		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
94		4-((1S,3R)-3-гідроксициклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
95		4-((1s,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-2-((1R,3R)-3-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
96		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
97		2-((1R,3R)-3-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-4-((1s,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D

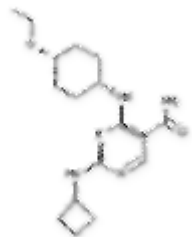
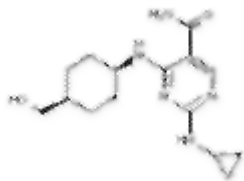
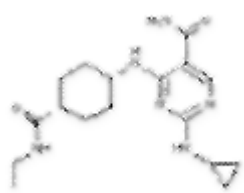
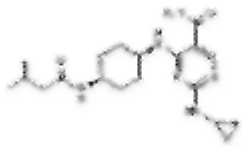
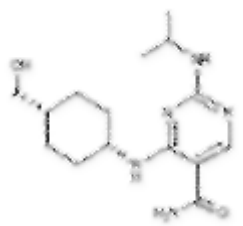
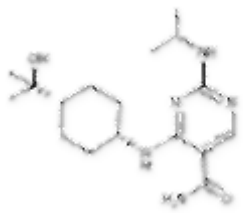
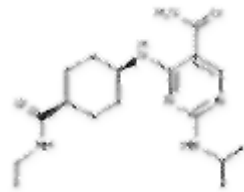
98		4-((1S,3S)-3-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
99		2-((1S,3S)-3-гідроксициклопентиламіно)-4-((1s,4R)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
100		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((1s,4s)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
101		4-((1s,4s)-4-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
102		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((S)-2-гідроксипропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід	338,3	D
103		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-метоксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
104		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
105		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((S)-тетрагідрофуран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,3	D

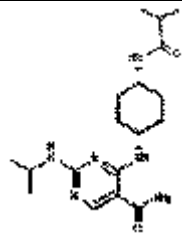
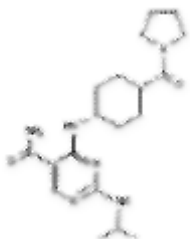
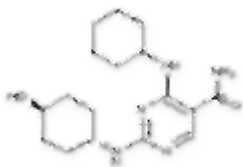
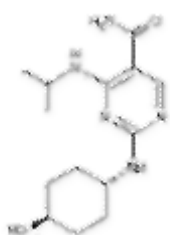
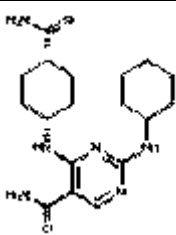
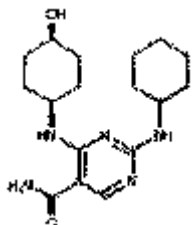
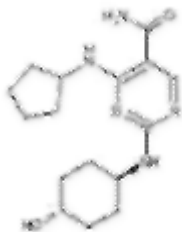
106		4-((1s,4s)-4-етоксициклогексиламіно)-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	352,3	C
107		4-(циклобутиламіно)-2-(1-(3-метилбутаноїл)піперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	375,2	D
108		4-((1s,4s)-4-(амінометил)-циклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,3	D
109		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((1s,4s)-4-(метоксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,1	D
110		2-(1-(3-метилбутаноїл)-піперидин-4-іламіно)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	405,2	C
111		4-((1s,4s)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-циклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
112		4-((1s,4s)-4-(піролідин-1-карбоніл)циклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	417,3	B

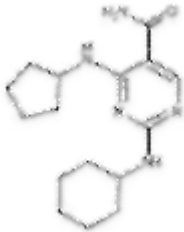
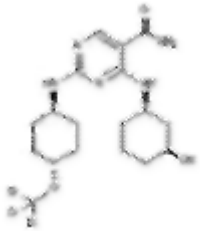
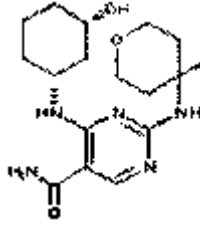
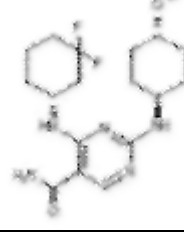
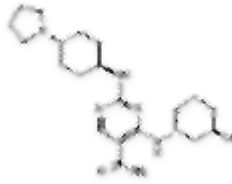
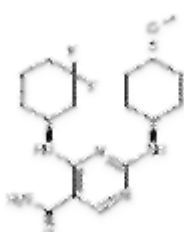
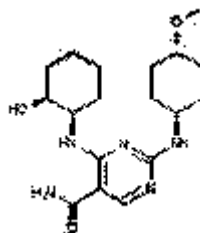
113		4-((1s,4s)-4-етоксициклогексиламіно)-2-(1-пропіонілпіперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	419,4	D
114		4-(циклопентиламіно)-2-(1-пропіонілпіперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	361,2	D
115		4-((1s,4s)-4-етоксициклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
116		4-((1s,4s)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	391,3	C
117		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
118		4-((1s,4s)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	419,3	D
119		4-((1s,4s)-4-(гідроксиметил)-циклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
120		4-((1s,4s)-4-аміноциклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,3	D

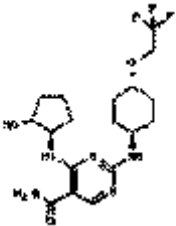
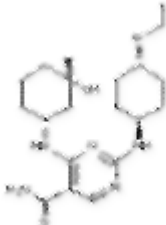
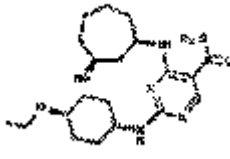
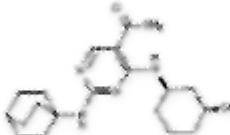

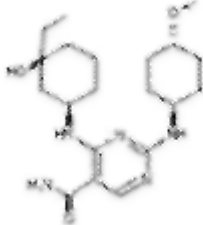
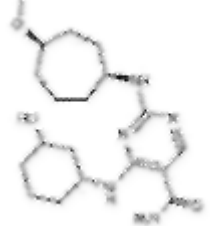
121		4-((1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	406,3	D
122		2-((S)-1-циклогексилетиламіно)-4-((1s,4R)-4-(гідроксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	376,3	D
123		метил 4-(5-карбамоїл-4-(циклогексиламіно)-піримідин-2-іламіно)-піперидин-1-карбоксилат	377,1	D
124		2-((S)-1-циклогексилетил-аміно)-4-((1s,4R)-4-пропіонамідоциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	417,3	D
125		2-((S)-1-циклогексилетиламіно)-4-((1s,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,3	D
126		4-((1s,4R)-4-аміноциклогексиламіно)-2-((S)-1-циклогексил-етиламіно)піримідин-5-карбоксамід	361,3	D
127		(S)-4-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-2-(1-циклогексилетиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	389,3	D

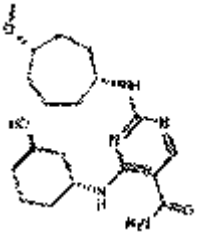
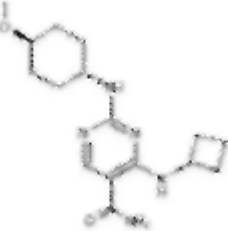
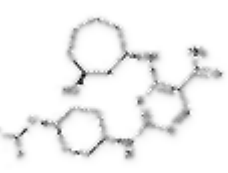
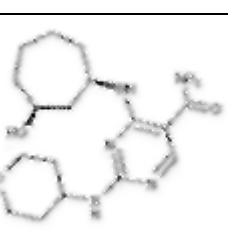
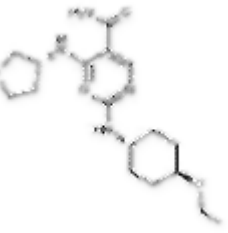
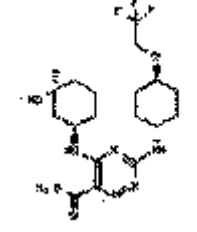
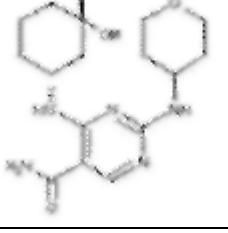
128		2-(циклопентиламіно)-4-((1S,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,1	D
129		2-(циклопентиламіно)-4-((1S,4S)-4-пропіонамідоциклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	375,3	C
130		2-(циклопентиламіно)-4-((1S,4S)-4-(метилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	361,3	A
131		4-((1S,4S)-4-(амінометил)-циклогексиламіно)-2-(циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	333,3	D
132		2-(циклобутиламіно)-4-((1S,4S)-4-(циклопропілкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	373,2	A
133		2-(циклобутиламіно)-4-((1S,4S)-4-піперидин-1-карбоніл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	401,2	B
134		2-(циклобутиламіно)-4-((1S,4S)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	361,5	A

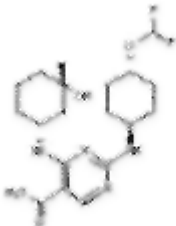
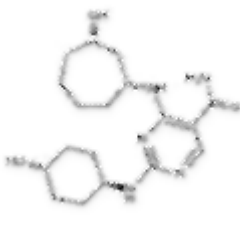
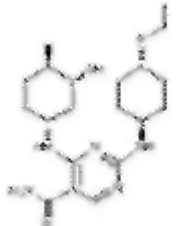
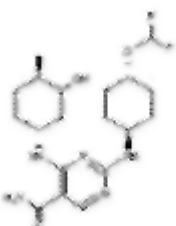
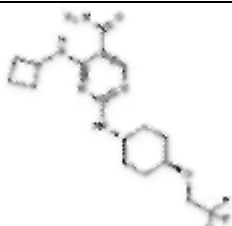
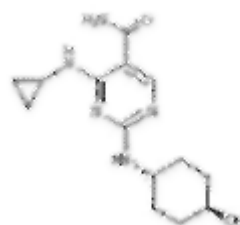
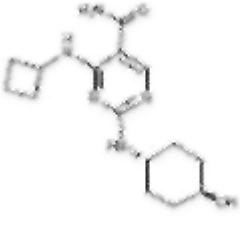
135		2-(циклобутиламіно)-4-((1s,4s)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,3	C
136		2-(циклопропіламіно)-4-((1s,4s)-4-(гідроксиметил)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,1	C
137		2-(циклопропіламіно)-4-((1s,4s)-4-(етилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	347,2	A
138		2-(циклопропіламіно)-4-((1s,4s)-4-(3-метилбутанамідо)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	375,3	B
139		4-((1s,4s)-4-(гідроксиметил)-циклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	308,3	C
140		4-((1s,4s)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)циклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,3	C
141		4-((1s,4s)-4-(етилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	349,3	A

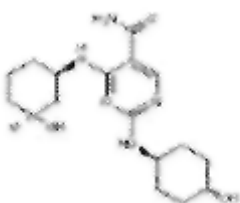
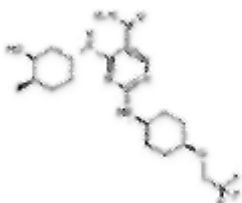
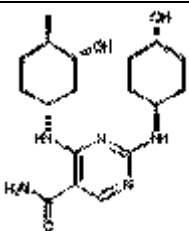
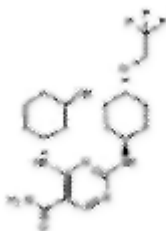

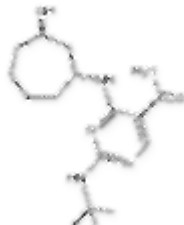
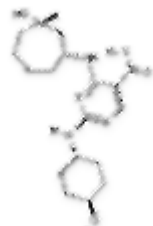
142		4-((1s,4s)-4-ізобутирамідциклогексил-аміно)-2-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,3	C
143		2-(ізопропіламіно)-4-((1s,4s)-4-(піролідин-1-карбоніл)циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	375,1	B
144		4-(циклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
145		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	294,2	D
146		4-((1s,4s)-4-карбамоїлциклогексиламіно)-2-(циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	361,2	D
147		2-(циклогексиламіно)-4-((1s,4s)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
148		4-(циклопентиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D

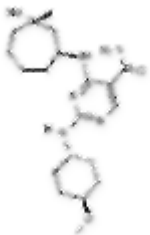
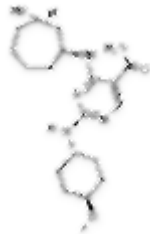
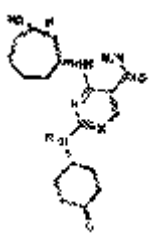
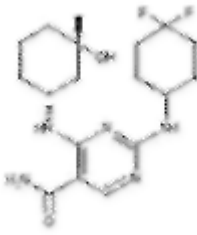
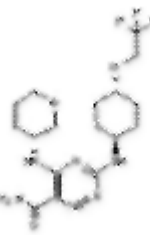
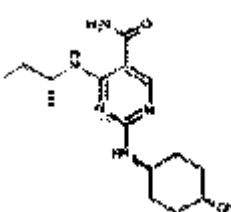
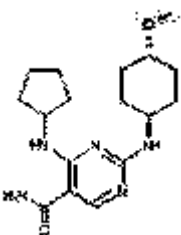
149		2-(циклогексиламіно)-4-(циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	304,3	D
150		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-((² H ₃)метилокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	367,3	D
151		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,1	D
152		4-((R)-3,3-дифторциклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	384,2	D
153		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(піролідин-1-іл)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	403,3	D
154		4-((S)-3,3-дифторциклогексиламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	384,2	D
155		4-((1R,2S)-2-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D

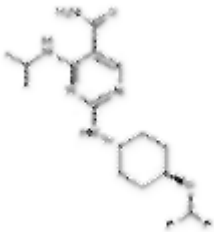
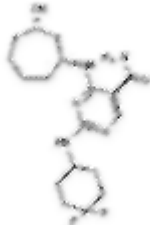
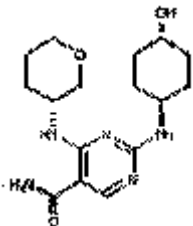
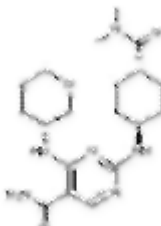
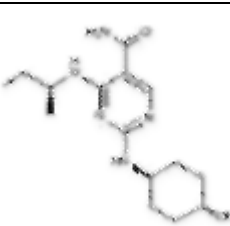
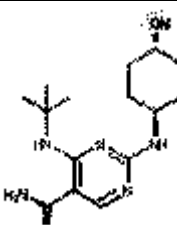
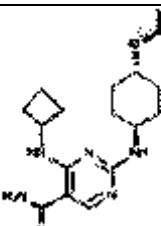
156		4-((1R,2R)-2-гидроксициклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	418,2	D
157		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,3	D
158		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,5	D
159		2-(біцкло[2.2.2]октан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	360,1	D
160		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	446,6	D
161		4-((1R,3S)-3-етил-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,6	D
162		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1S,4R)-4-метоксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D

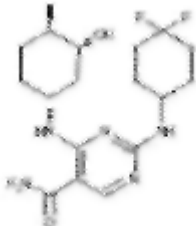
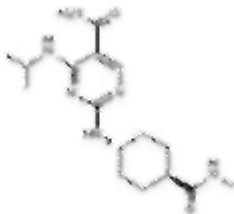
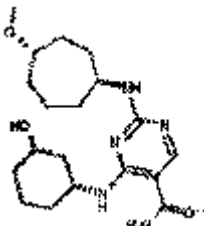
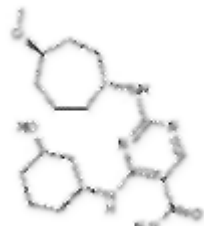
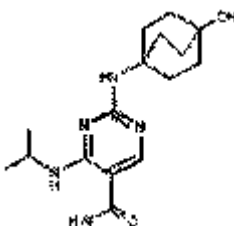
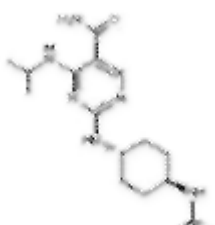
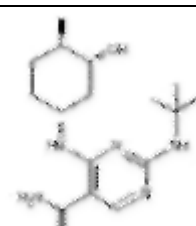
163		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,3	D
164		4-(циклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	319,9	D
165		2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-циклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	414,2	D
166		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
167		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідрофуран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350	D
168		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифтор-етокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	446,2	D
169		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,8	D

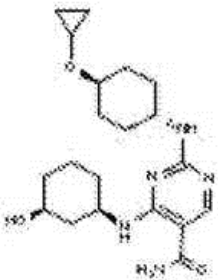
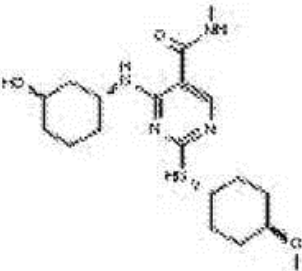
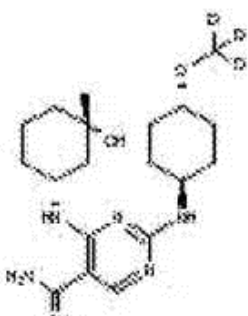
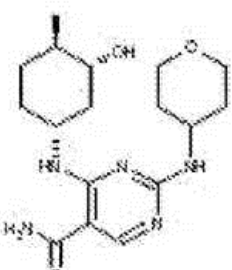
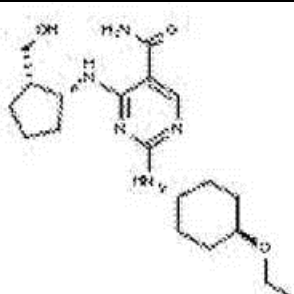
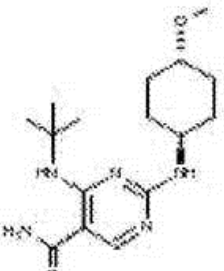
170		2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	413,7	D
171		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364	D
172		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,8	D
173		2-((1r,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	413,7	D
174		4-(циклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	387,5	D
175		4-(циклопропіламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	292	D
176		4-(циклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306	D

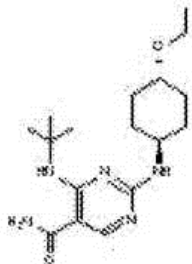
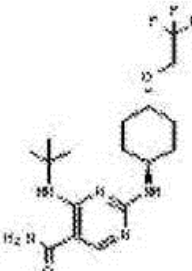
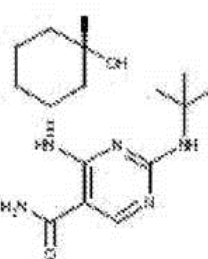
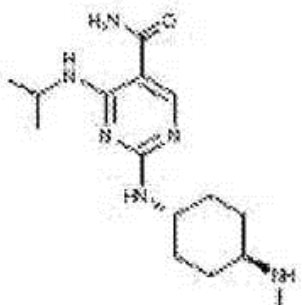
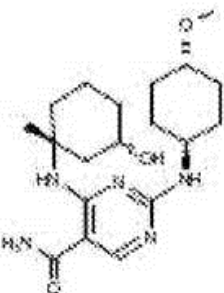
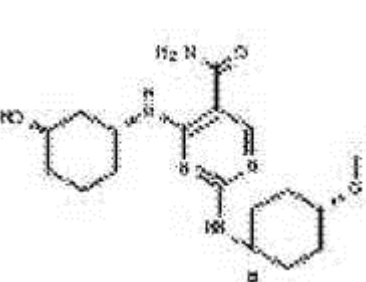
177		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,5	D
178		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	445,9	D
179		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,7	D
180		4-((1R,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	432,5	D
181		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	364	D
182		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322	D
183		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,2	D

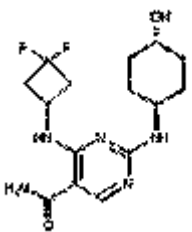
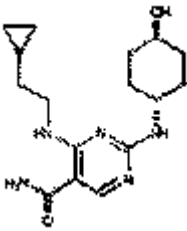
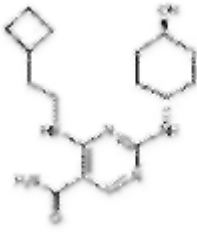
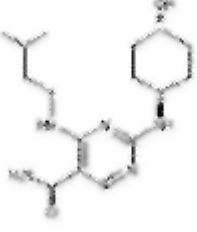
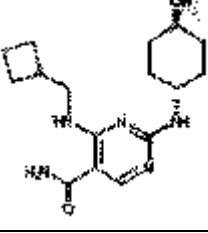
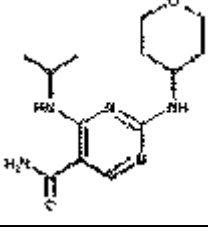
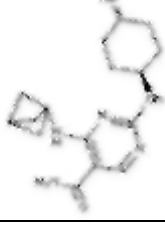
184		4-((1S,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,3	C
185		4-((1S,3R)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,3	D
186		4-((1R,3R)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,2	D
187		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	384,6	D
188		4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	418,7	D
189		4-(втор-бутиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,4	D
190		4-(циклопентиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	333,8	D

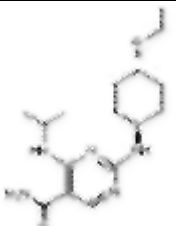
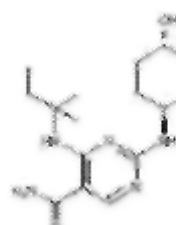
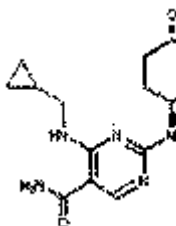
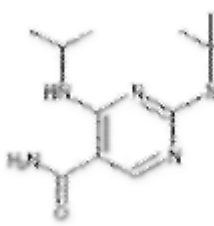
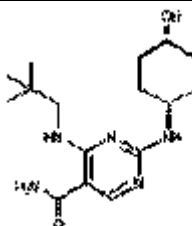
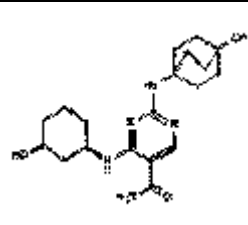
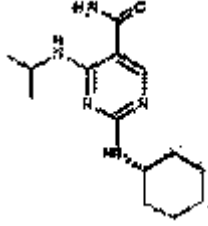
191		2-((1r,4r)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	344,2	D
192		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	384,2	D
193		2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,5	D
194		2-((1r,4R)-4-(диметилкарбамоїл)циклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	391,7	D
195		4-(втор-бутиламіно)-2-((1r,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,3	D
196		4-(трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	307,7	D
197		4-(циклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	333,8	D

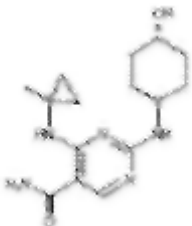
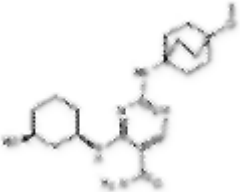
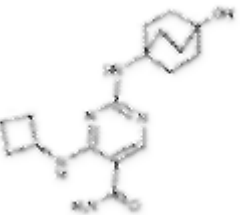
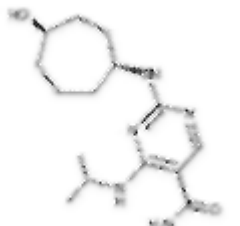
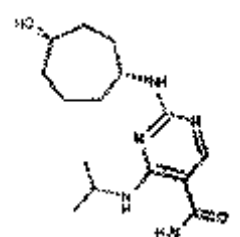
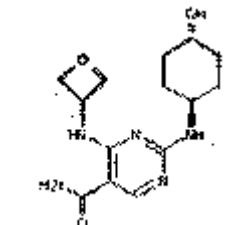
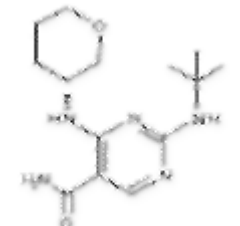
198		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	384,5	D
199		4-(ізопропіламіно)-2-((1r,4r)-4-(метилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	335,2	D
200		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1S,4S)-4-метоксициклопептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,5	D
201		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклопептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,5	D
202		2-(4-гідроксибіцикло[2.2.2]октан-1-іламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
203		2-((1r,4r)-4-ацетамідоциклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	335,2	D
204		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	321,7	D

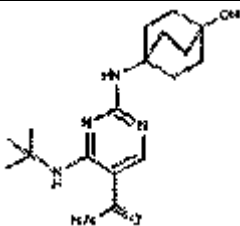
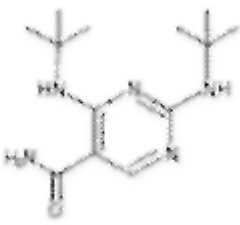
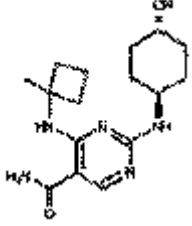
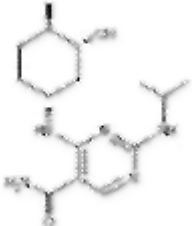
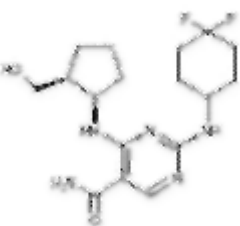
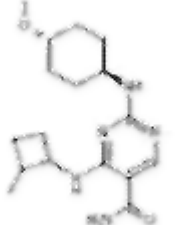
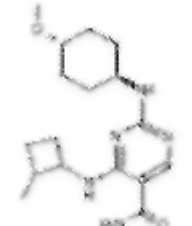
205		2-((1r,4R)-4-циклопропоксицикло-гексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	390,1	D
206		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-N-метилпіримідин-5-карбоксамід	378,2	C
207		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-((²H₃)метилокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	381,2	D
208		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
209		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,2	D
210		4-(трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D

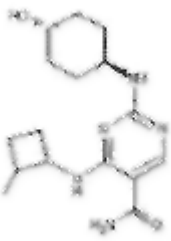
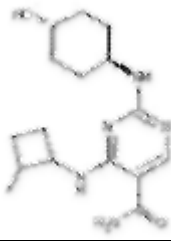
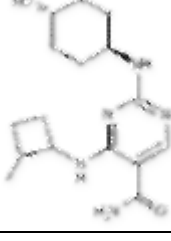
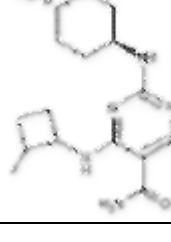
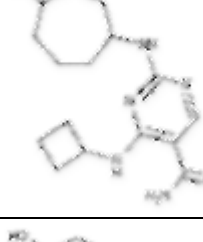
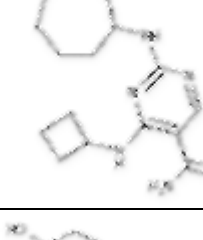
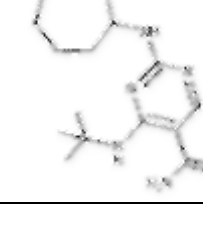
211		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,4	D
212		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	390,3	D
213		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,3	D
214		4-(ізопропіламіно)-2-((1R,4R)-4-(метиламіно)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	307,2	D
215		4-((1R,3S)-3-гідрокси-1-метилциклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,2	D
216		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метокси-1-метил-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,2	D

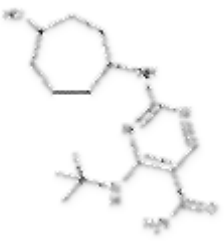
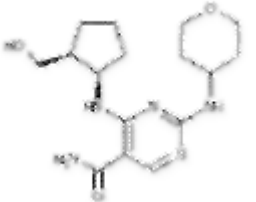
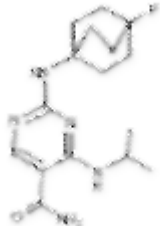
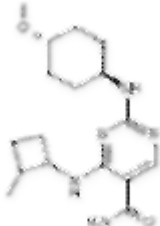
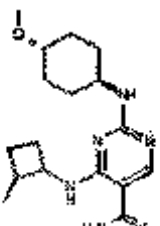
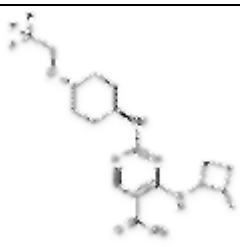
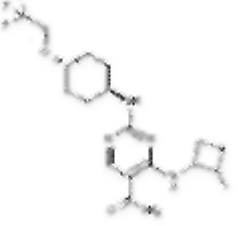
217		4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	342	D
218		4-(2-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,1	D
219		4-(2-циклобутилетиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,1	D
220		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,5	D
221		4-(циклобутилметиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,1	D
222		4-(ізопропіламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	280	C
223		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	318,6	D

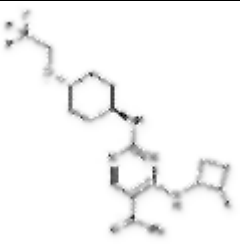
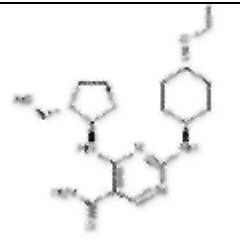
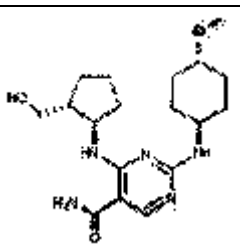
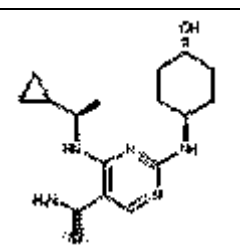
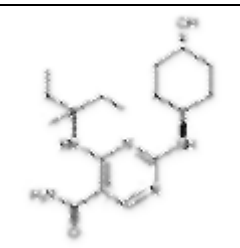
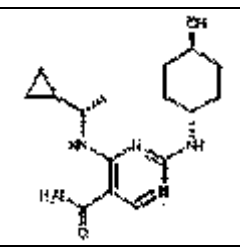
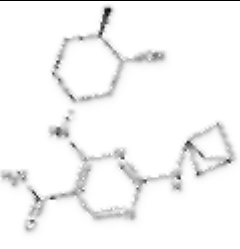
224		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	322	D
225		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322	D
226		4-(циклопропілметиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306	D
227		2-(трет-бутиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	252,4	C
228		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(неопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,7	D
229		2-(4-гідроксибіцикло[2.2.2]-октан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	376,2	D
230		2-((1s,4s)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	294,1	C

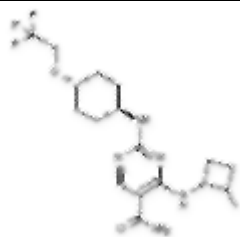
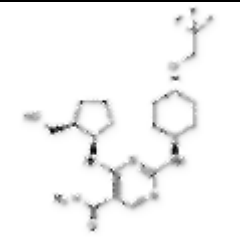
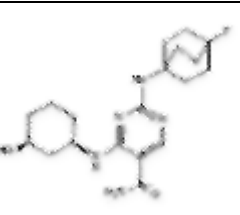
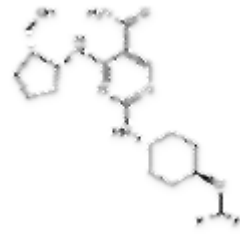
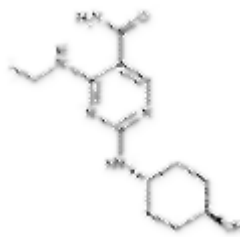
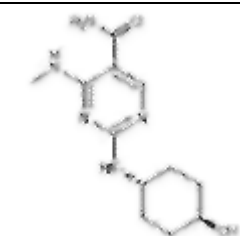
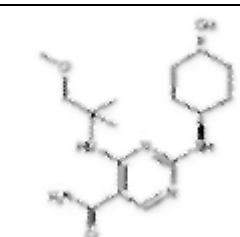
230		2-((1s,4s)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(1-метилциклопропіл-аміно)піримідин-5-карбоксамід	306,4	D
231		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(4-метоксибіцкло[2,2,2]-октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	390,2	D
232		4-(циклобутиламіно)-2-(4-гідроксибіцкло[2,2,2]-октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
233		2-((1S,4R)-4-гідроксициклогептиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308	D
234		2-((1R,4S)-4-гідроксициклогептиламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308	D
235		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(оксетан-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,5	D
236		(R)-2-(трет-бутиламіно)-4-(тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	294	C

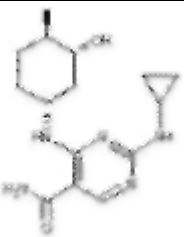
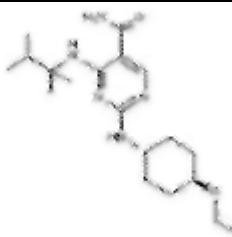
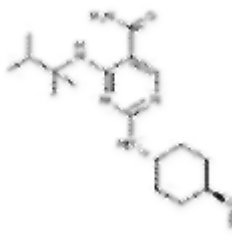
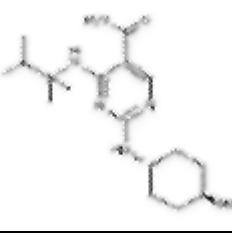
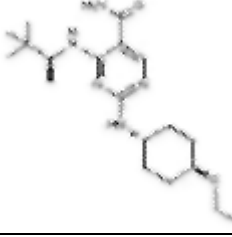
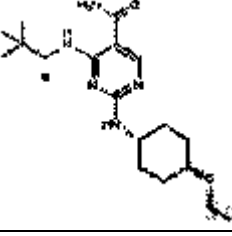
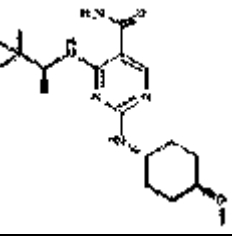
237		4-(трет-бутиламіно)-2-(4-гідроксибіцкло[2,2,2]октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
238		2,4-біс(трет-бутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	266,4	C
239		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклобутил-аміно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
240		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	308	D
241		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	370,6	D
242		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
243		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D

244		2-((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
245		2-((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
246		2-((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
247		2-((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
248		4-(циклобутиламіно)-2-(4-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320	D
249		4-(циклобутиламіно)-2-(4-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320	D
250		4-(трет-бутиламіно)-2-(4-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322	D

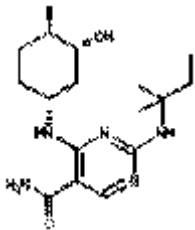
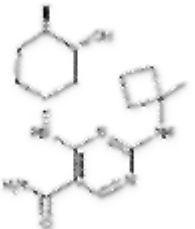
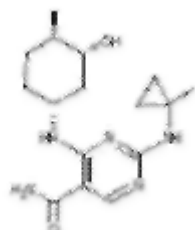
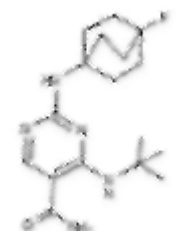
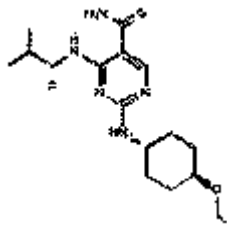
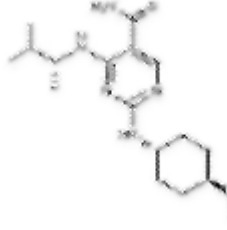
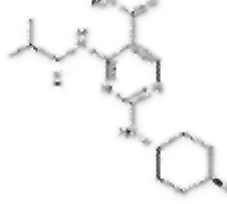
251		4-(трет-бутиламіно)-2-(4-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,5	D
252		4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)циклопентиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336	D
253		2-(4-фторбіцикло[2,2,2]октан-1-іламіно)-4-(ізопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,1	D
254		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
255		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(2-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
256		4-(2-метилцикло-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	402,2	D
257		4-(2-метилциклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	402,2	D

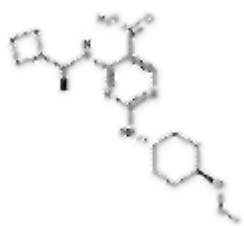
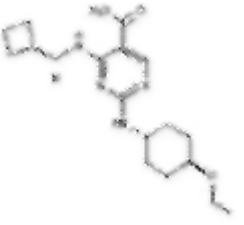
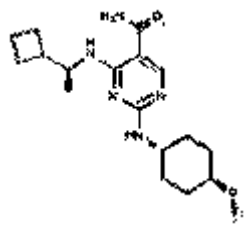
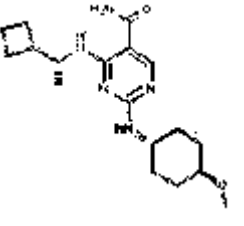
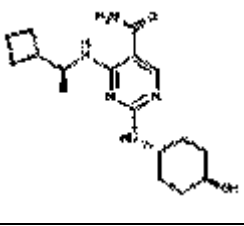
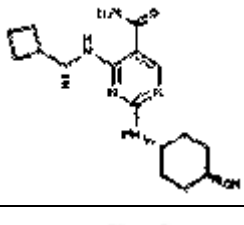
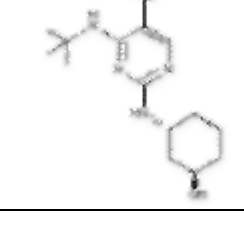
258		4-(2-метилциклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	402,2	D
259		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,2	D
260		4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
261		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
262		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-метилпентан-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
263		4-((S)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
264		2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,2	D

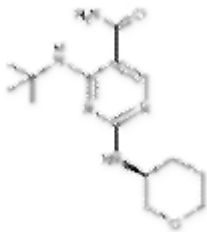
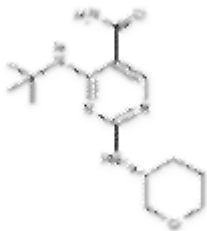
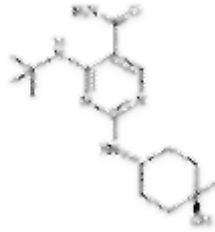
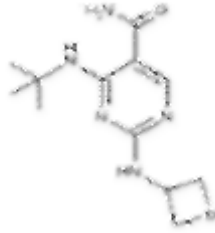
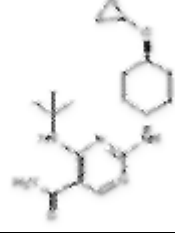
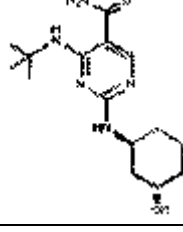
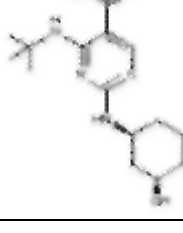
265		4-(2-метилциклобутил-аміно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	402,2	D
266		4-((1R,2S)-2-(гідроксил-метил)циклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	432,2	D
267		2-(4-фторбіцикло[2,2,2]октан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	378,2	D
268		2-((1r,4R)-4-(дифтор-метокси)циклогексиламіно)-4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	400,2	D
269		4-(етиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	280,1	D
270		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід	266,1	C
271		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метокси-2-метилпропан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	338,3	D

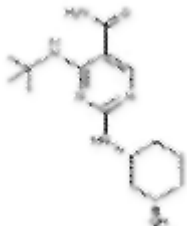
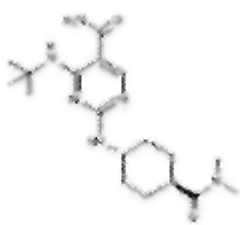
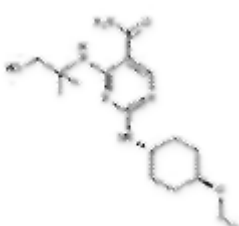
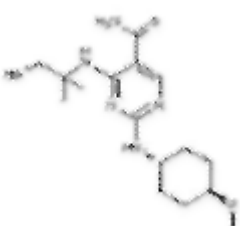
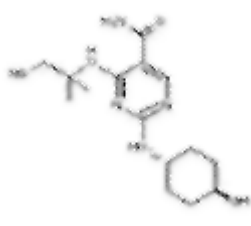
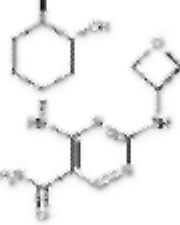
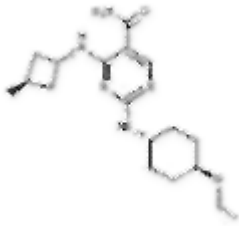
272		2-(циклопропіламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,3	D
273		4-(2,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
274		4-(2,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,2	D
275		4-(2,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,3	D
276		4-((S)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
277		4-((R)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
278		4-((S)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,2	D

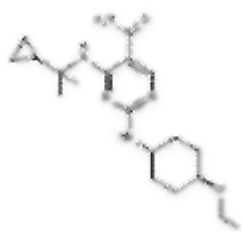
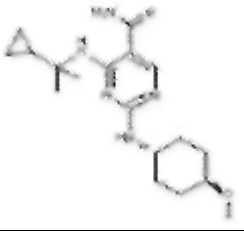
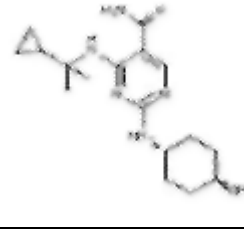
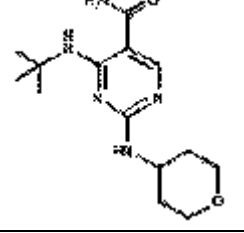
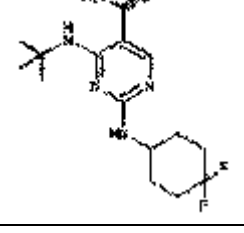
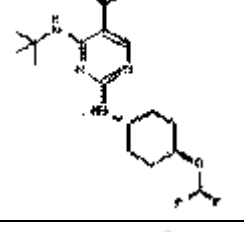
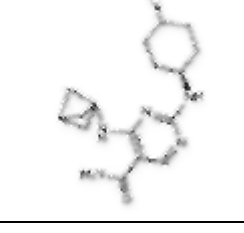
279		4-((R)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,2	D
280		4-((S)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
281		4-(R)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
282		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((S)-3-метилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,2	D
283		2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((S)-3-метилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
284		2-((1r,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((S)-3-метилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
285		2-(циклобутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D

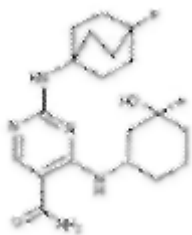
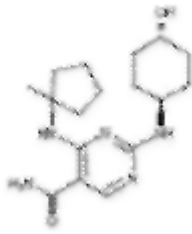
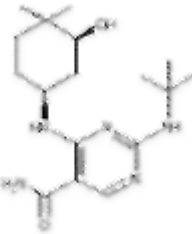
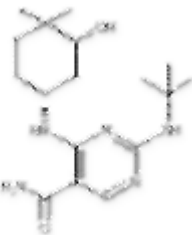
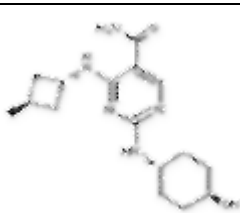
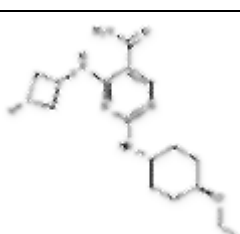
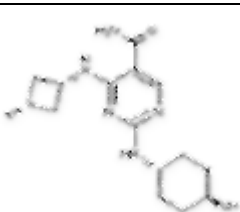
286		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
287		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,1	D
288		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
289		4-(трет-бутиламіно)-2-(4-фторбіцикло[2,2,2]октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
290		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((R)-3-метилбутан-2-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,2	D
291		2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((R)-3-метилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
292		2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((R)-3-метилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	322,2	D

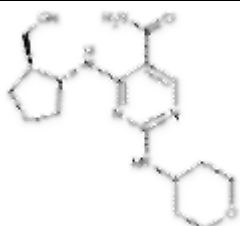
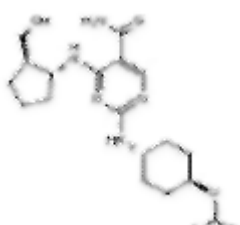
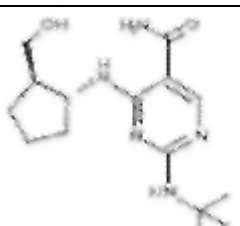
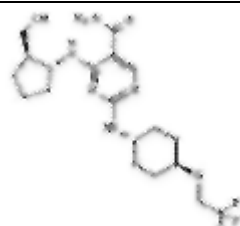
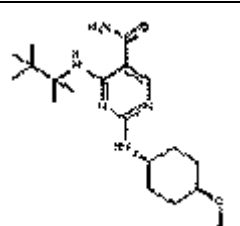
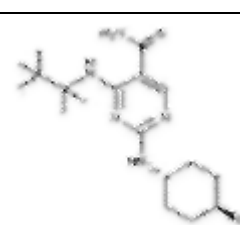
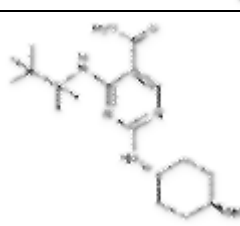
293		4-((S)-1-циклобутилетиламіно)-2-((1R,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	D
294		4-((R)-1-циклобутилетиламіно)-2-((1R,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	A
295		4-((S)-1-циклобутилетиламіно)-2-((1R,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
296		4-((R)-1-циклобутилетиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	A
297		4-((S)-1-циклобутилетиламіно)-2-((1R,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
298		4-((R)-1-циклобутилетиламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
299		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,2	D

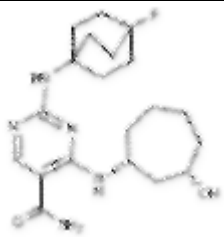
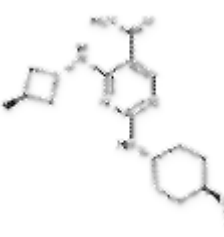
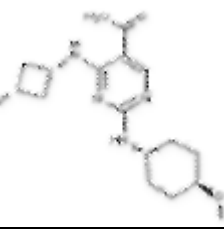
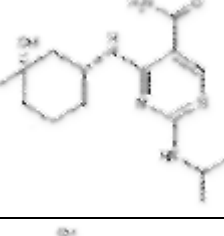
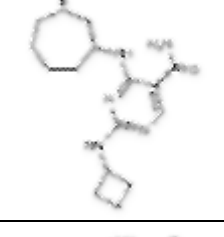
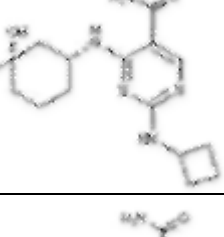
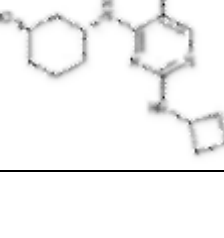
300		(S)-4-(трет-бутиламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	294,1	D
301		(R)-4-(трет-бутиламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	294,1	D
302		4-(трет-бутиламіно)-2-((1г,4г)-4-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
303		4-(трет-бутиламіно)-2-(оксетан-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	266,1	C
304		4-(трет-бутиламіно)-2-((1г,4г)-4-циклопропокси-циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	348,3	D
305		4-(трет-бутиламіно)-2-((1S,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,1	D
306		4-(трет-бутиламіно)-2-((1S,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,2	D

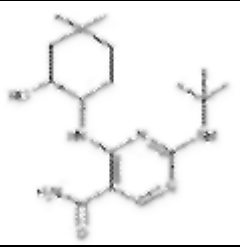
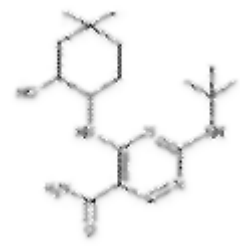
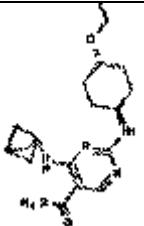
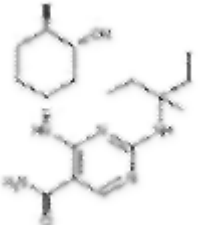
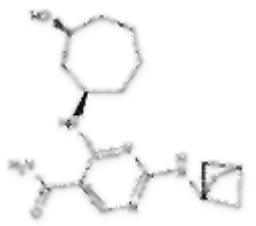
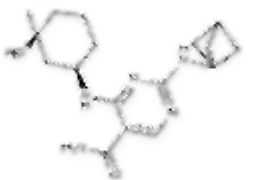
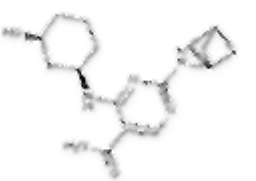
307		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,2	D
308		4-(трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	363,2	D
309		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	353,2	D
310		4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	338,2	D
311		4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	324,2	D
312		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(оксетан-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	322,3	D
313		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1r,3r)-3-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,3	D

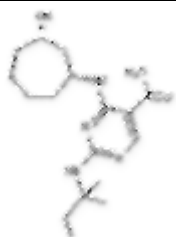
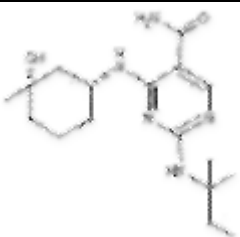
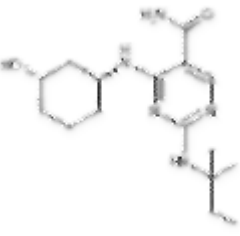
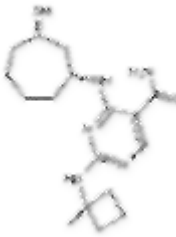
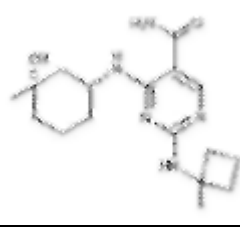
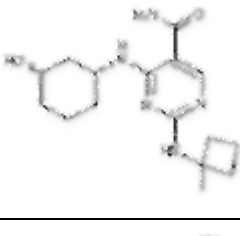
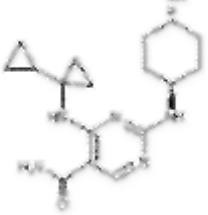
314		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	D
315		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
316		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
317		4-(трет-бутиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	294,1	D
318		4-(трет-бутиламіно)-2-(4,4-дифторциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	328,1	D
319		4-(трет-бутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	358,2	D
320		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,1	D

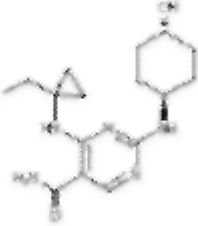
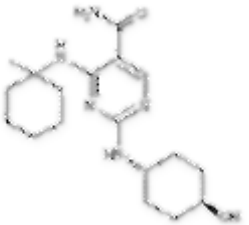
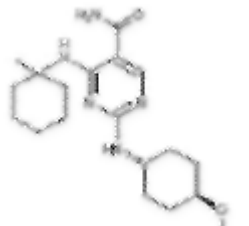
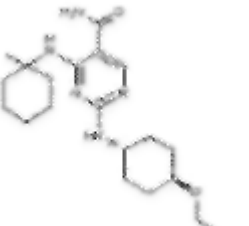
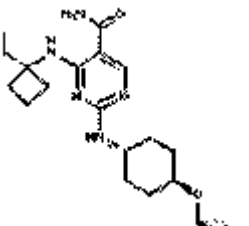
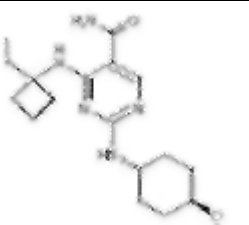
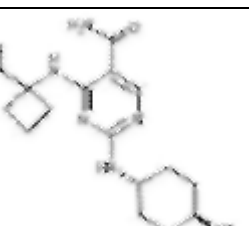
321		2-(4-фторбіцкло[2,2,2]октан-1-іламіно)-4-((3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,4	D
322		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопентиламіно) піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
323		2-(трет-бутиламіно)-4-((1S,3S)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	C
324		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
325		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((1r,3r)-3-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
326		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1s,3s)-3-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
327		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-((1s,3s)-3-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D

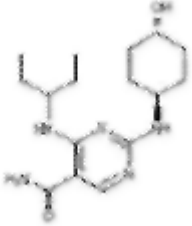
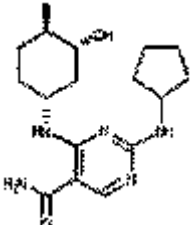
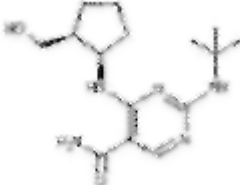
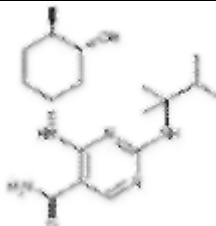
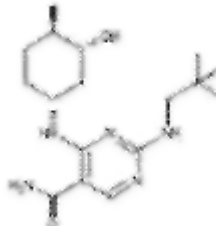

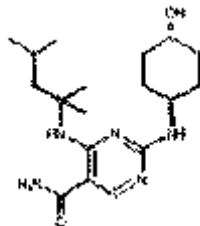
328		4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,1	D
329		2-((1r,4R)-4-(дифтор-метокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	400,2	D
330		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,2	D
331		4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	432,2	D
332		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(2,3,3-триметилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	378,2	D
333		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(2,3,3-триметилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	364,2	D
334		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(2,3,3-триметилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,2	D

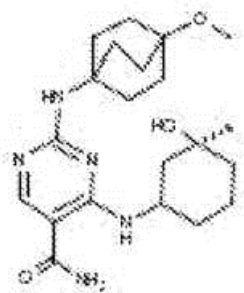
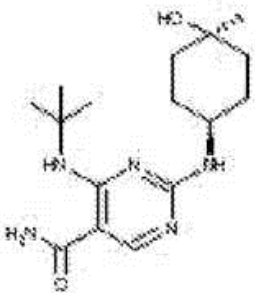
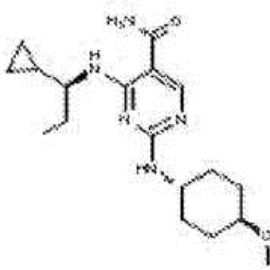
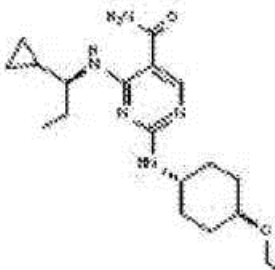
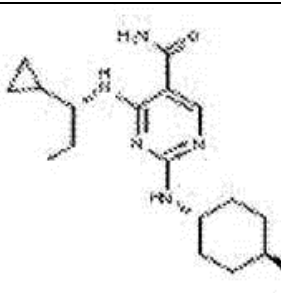
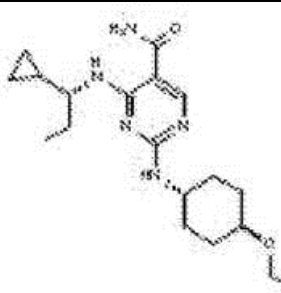
335		2-(4-фторбіцкло[2,2,2]октан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	392,4	D
336		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((1r,3r)-3-метилциклобутил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
337		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-((1s,3s)-3-метилциклобутил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
338		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-(ізопропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	308,2	D
339		2-(циклобутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
340		2-(циклобутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
341		2-(циклобутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,2	D

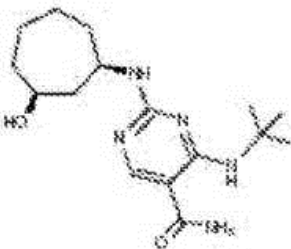
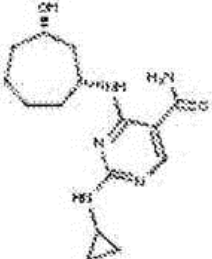
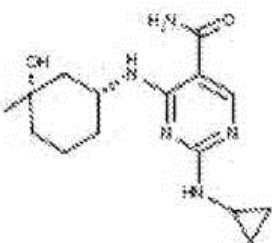
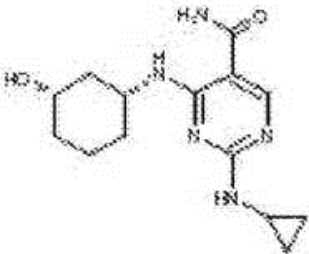
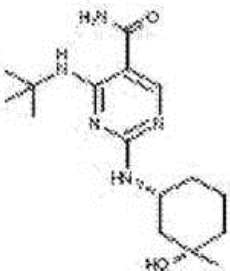
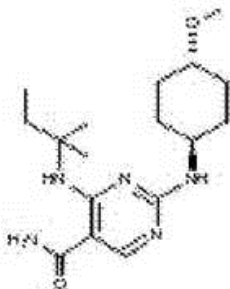
342		2-(трет-бутиламіно)-4-(2-гідрокси-4,4-диметил-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	C
343		2-(трет-бутиламіно)-4-(2-гідрокси-4,4-диметил-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
344		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1г,4г)-4-етокси-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,4	D
345		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(3-метилпентан-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,5	D
346		2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
347		2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метил-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
348		2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	318,1	D

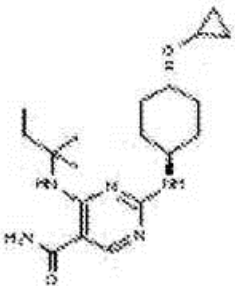
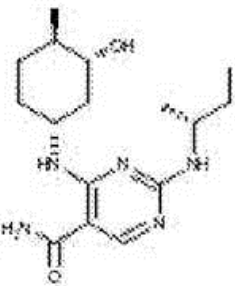
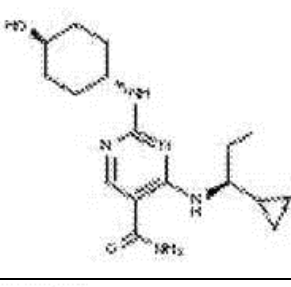
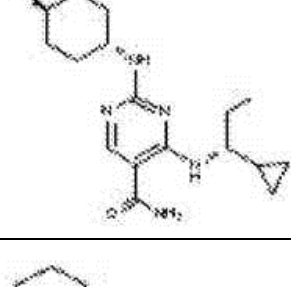
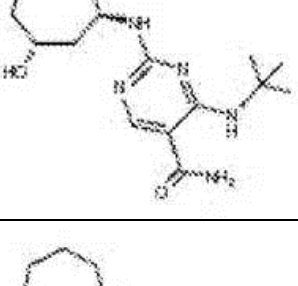
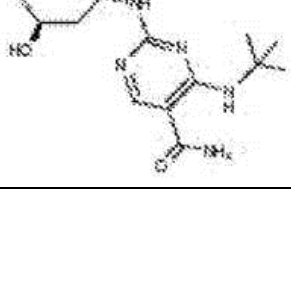
349		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
350		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
351		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
352		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-(1-метилциклобутил-аміно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
353		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
354		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(1-метилциклобутил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
355		4-(бі(циклопроп)іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,4	D

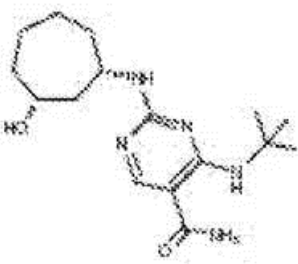
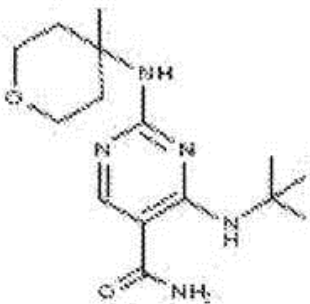
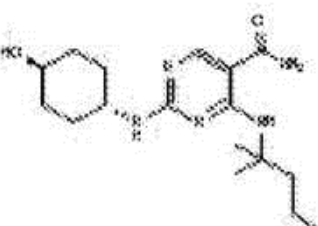
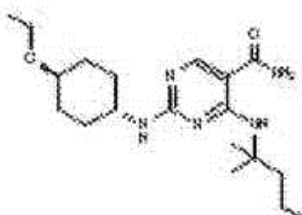
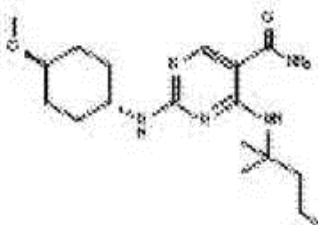
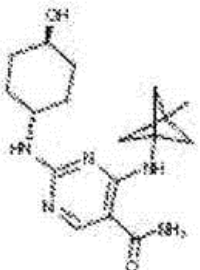
356		4-(1-етилциклопропіламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,3	D
357		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
358		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	D
359		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	376,3	D
360		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(1-етилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	D
361		4-(1-етилциклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
362		4-(1-етилциклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D

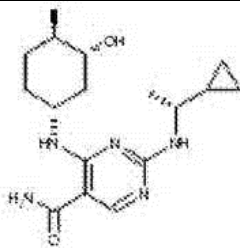
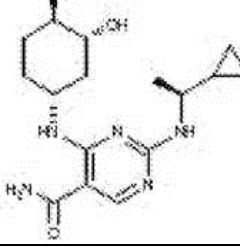
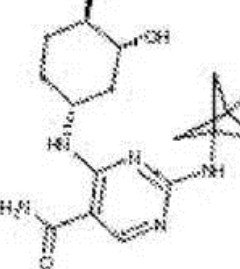
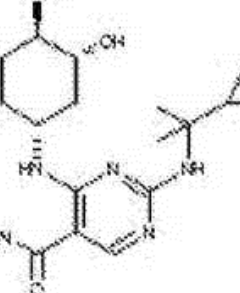
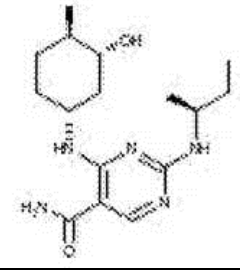
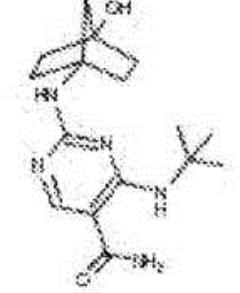
363		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(пентан-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,4	D
364		2-(циклопентиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
365		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,3	D
366		2-(2,3-диметилбутан-2-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,4	D
367		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(неопентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
368		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	358,3	D
369		4-(2,4-диметилпентан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	D

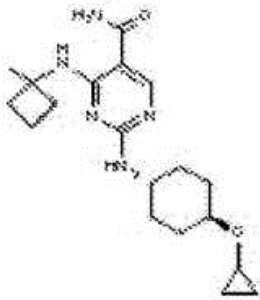
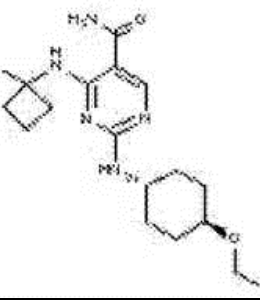
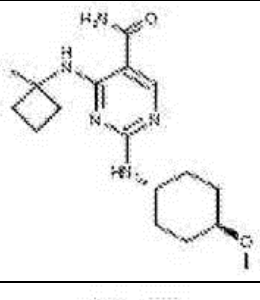
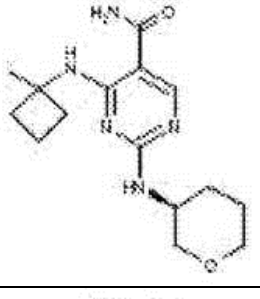
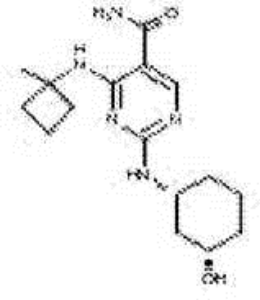
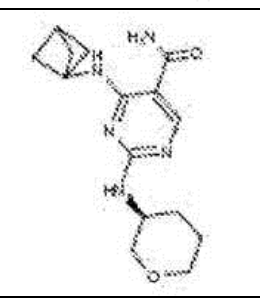
370		4-((3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-(4-метоксибіцикло[2,2,2]-октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	404,4	D
371		4-(трет-бутиламіно)-2-((1s,4s)-4-гідрокси-4-метил-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
372		4-((S)-1-циклопропілпропіламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
373		4-((S)-1-циклопропілпропіламіно)-2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	D
374		4-((R)-1-циклопропілпропіламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
375		4-((R)-1-циклопропілпропіламіно)-2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,3	D

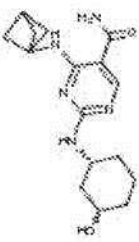
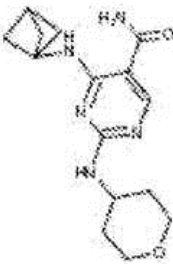
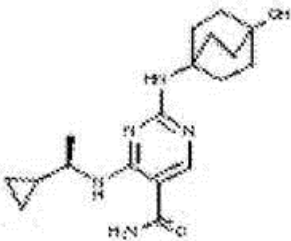
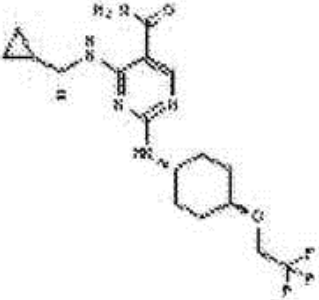
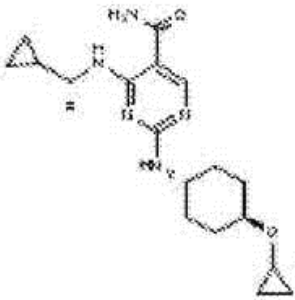
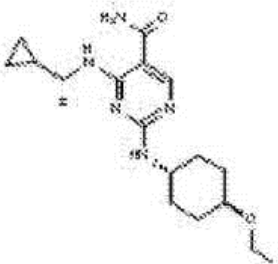
376		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
377		2-(циклопропіламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
378		2-(циклопропіламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
379		2-(циклопропіламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	292,1	D
380		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
381		2-((1г,4г)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D

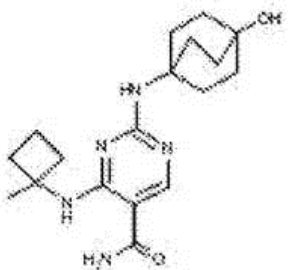
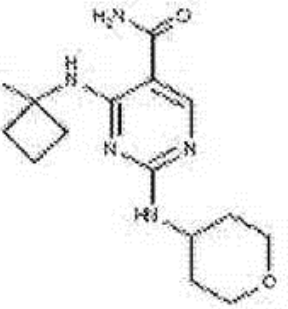
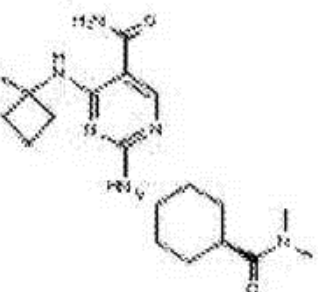
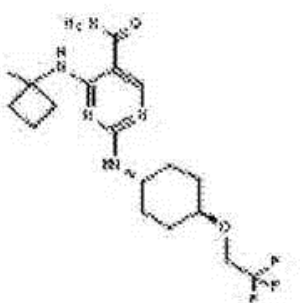
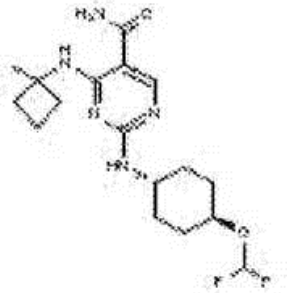
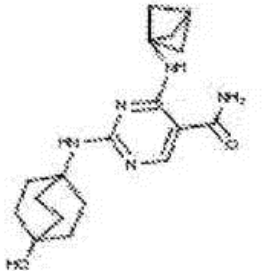
382		2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)-4-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,3	D
383		2-(втор-бутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,3	D
384		4-((S)-1-циклопропілпропіламіно)-2-((1r,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
385		4-((R)-1-циклопропілпропіламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
386		4-(трет-бутиламіно)-2-((1R,3R)-3-гідроксициклогептил-аміно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
387		4-(трет-бутиламіно)-2-((1S,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D

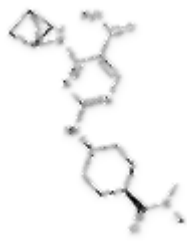
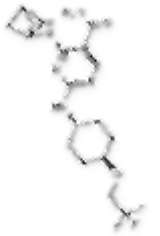

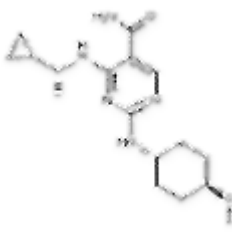
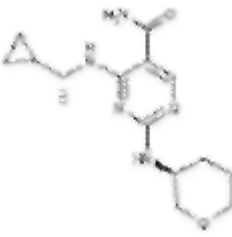
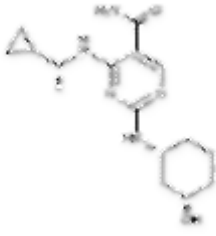
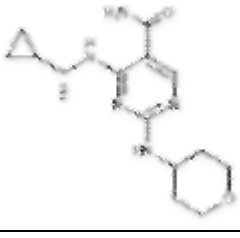
388		4-(трет-бутиламіно)-2-((1S,3R)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D
389		4-(трет-бутиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-карбоксамід	308,2	D
390		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(2-метилпентан-2-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
391		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(2-метилпентан-2-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	364,3	D
392		2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-4-(2-метилпентан-2-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,2	D
393		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-метилбіцикло[1.1.1]-пентан-1-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,3	D

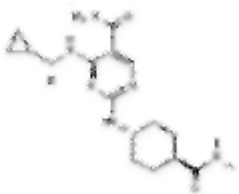
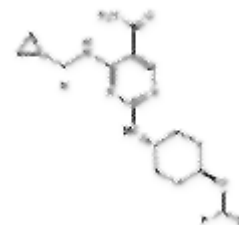
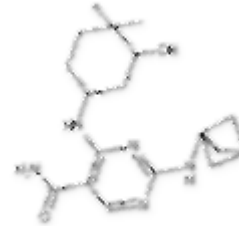
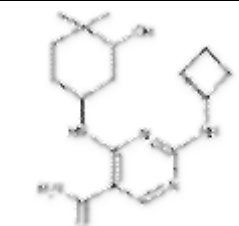
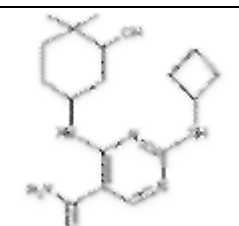
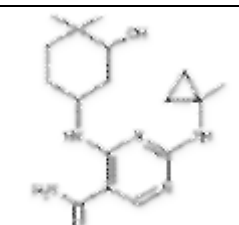
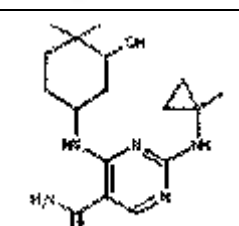
394		2-((R)-1-циклопропілетиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,4	D
395		2-((S)-1-циклопропілетиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
396		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	346,3	D
397		2-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,3	D
398		2-(втор-бутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,3	D
399		4-(трет-бутиламіно)-2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	320,2	D

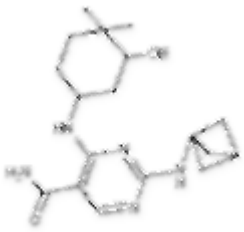
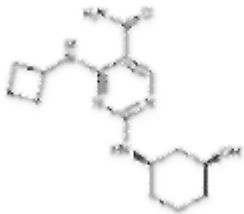
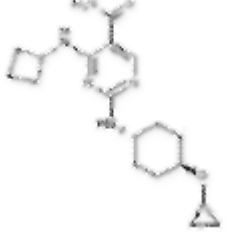
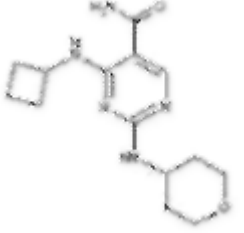
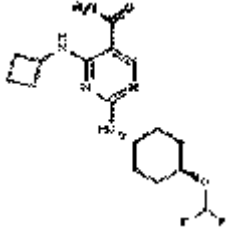
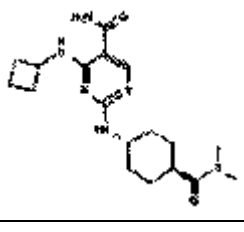
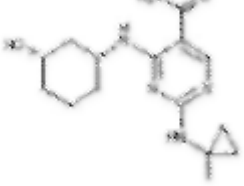
400		2-((1r,4r)-4-циклопропокси-циклогексиламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	360,2	D
401		2-((1r,4r)-4-етоксицикло-гексиламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
402		2-((1r,4r)-4-метоксицикло-гексиламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
403		(S)-4-(1-метилциклобутиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
404		2-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
405		(S)-4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	304,2	D

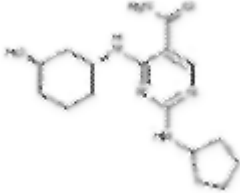
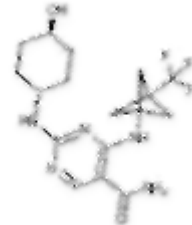
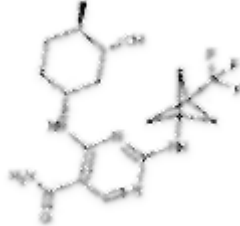
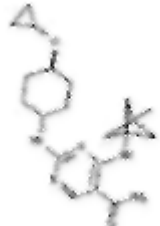
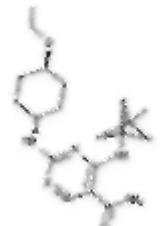
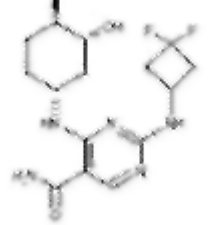

406		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1R,3S)-3-гідроксичиклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	318,2	D
407		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-карбоксамід	304,2	D
408		(R)-4-(1-циклопропіл-етиламіно)-2-(4-гідрокси-біцкло[2.2.2]октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	346,2	D
409		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	402,2	D
410		2-((1r,4R)-4-циклопропокси-циклогексиламіно)-4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	360,2	D
411		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D

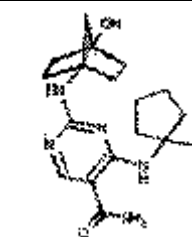
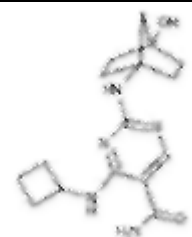
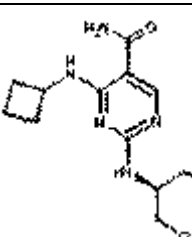
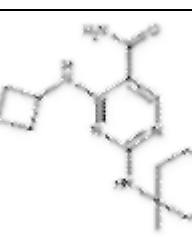
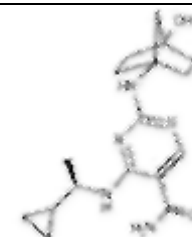
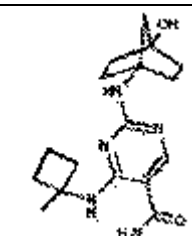
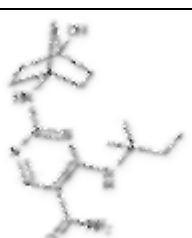
412		2-(4-(4-гідроксибіцкло[2.2.2]-октан-1-іламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,2	D
413		4-(1-метилциклобутиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
414		2-((1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	375,2	D
415		4-(1-метилциклобутиламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)піримідин-карбоксамід	402,2	D
416		2-((1r,4r)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	370,2	D
417		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-(4-гідрокси-біцкло[2.2.2]октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	344,2	D

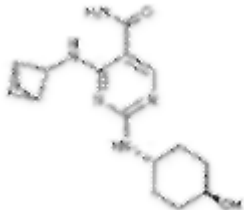
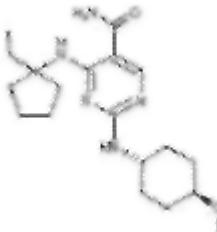
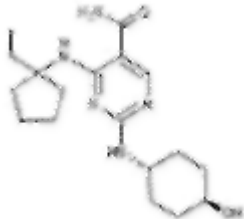
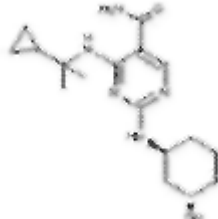
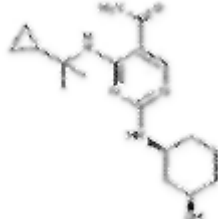
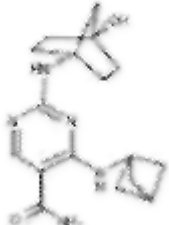
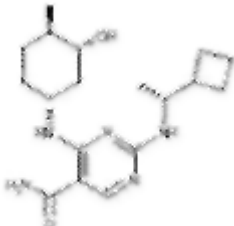
418		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	373,3	D
419		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	400,2	D
420		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	368,2	D
421		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
422		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
423		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
424		(R)-4-(1-циклопропілетиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	306,2	D

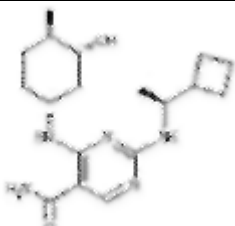
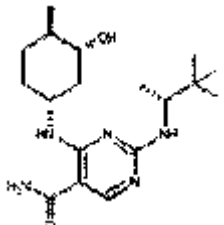
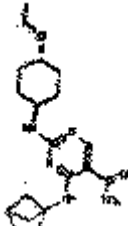
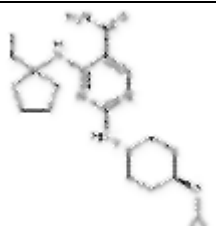
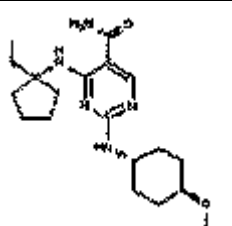
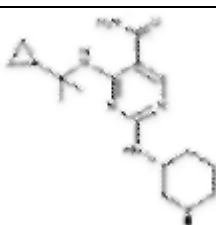
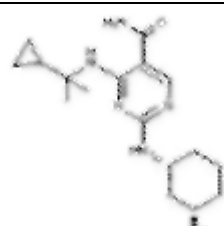
425		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1R,4R)-4-(диметилкарбамоїл)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	375,2	D
426		4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-2-((1R,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	370,2	D
427		2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,3	C
428		2-(циклобутиламіно)-4-(3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
429		2-(циклобутиламіно)-4-(3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
430		4-(3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
431		4-(3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D

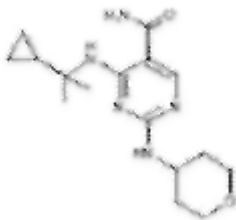
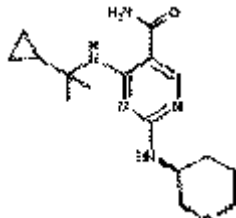
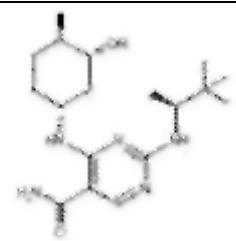
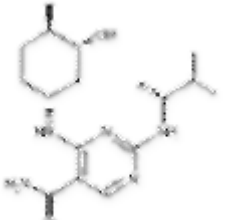
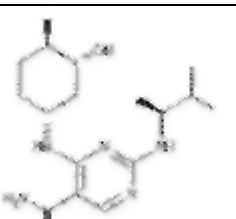
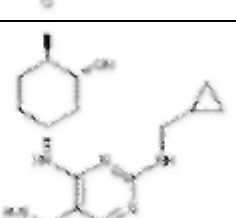
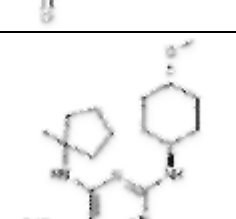
432		2-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-4-(3-гідрокси-4,4-диметилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,3	D
433		4-(циклобутиламіно)-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
434		4-(циклобутиламіно)-2-((1R,4R)-4-циклопропокси-циклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	346,2	D
435		4-(циклобутиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	292,2	D
436		4-(циклобутиламіно)-2-((1R,4R)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	356,2	D
437		4-(циклобутиламіно)-2-((1R,4R)-4-(диметилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	361,2	D
438		4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)-2-(1-метилциклопропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	306,2	D

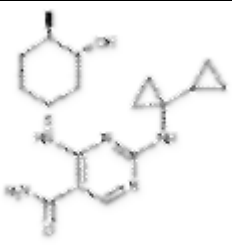

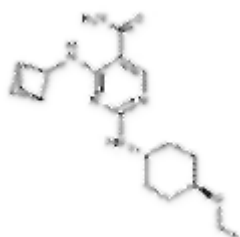
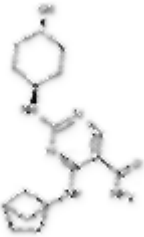
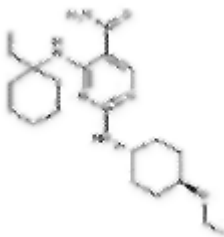
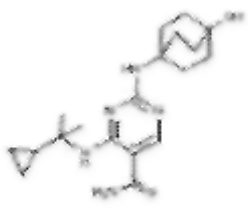
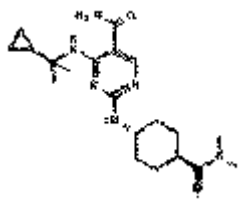
439		2-(циклопентиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
440		2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-(трифторметил)біцикло-[1.1.1]-пентан-1-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	386	D
441		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(3-(трифторметил)біцикло[1.1.1]-пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	400	D
442		2-((1R,4R)-4-циклопропокси-циклогексиламіно)-4-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	372,3	D
443		2-((1R,4R)-4-етоксицикло-гексиламіно)-4-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	360,3	D
444		2-(3,3-дифторциклобутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	356,1	D
445		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	346,3	D

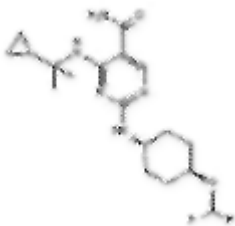
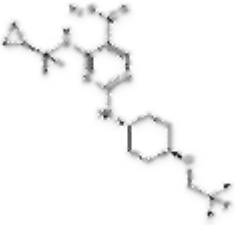
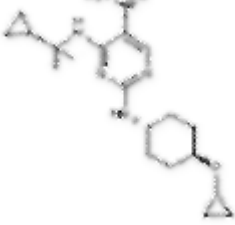


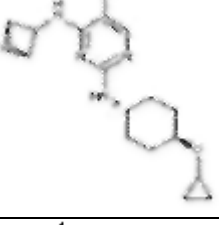
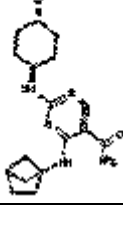
446		2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)-4-(1-метилциклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,3	D
447		4-(циклобутиламіно)-2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	318,2	D
448		(S)-4-(циклобутиламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	292,1	D
449		4-(циклобутиламіно)-2-(4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	306,2	D
450		(R)-4-(1-циклопропілетиламіно)-2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
451		2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)-4-(1-метилциклобутиламіно)піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
452		2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)-4-(трет-пентиламіно)піримідин-5-карбоксамід	334,2	D

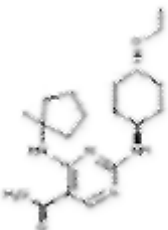
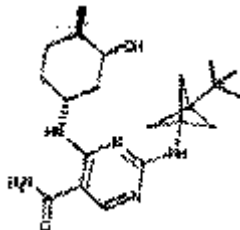
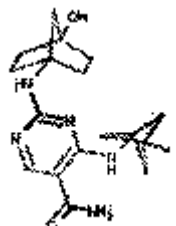
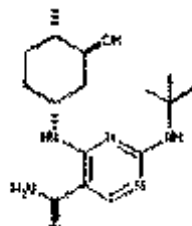
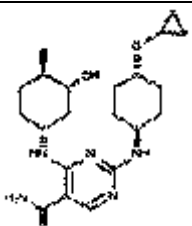
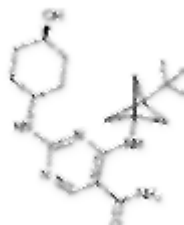
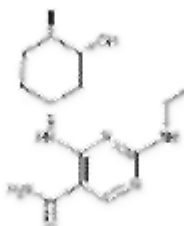
453		4-((біцкло[1.1.1]пентан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	318,1	D
454		4-(1-етилциклопентиламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,2	D
455		4-(1-етилциклопентиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
456		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1S,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
457		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1S,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
458		4-(біцкло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідрокси-біцкло[2.2.1]гептан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	330	D
459		2-((R)-1-циклобутилетиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,3	D

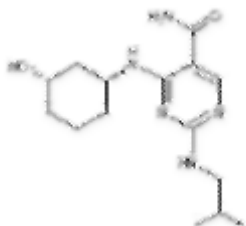
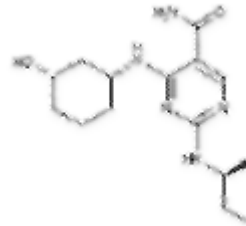
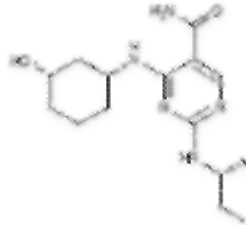
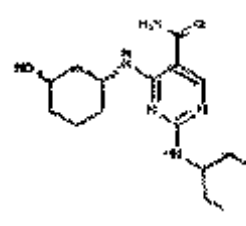
460		2-((S)-1-циклобутилетиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,3	D
461		2-((R)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,2	D
462		4-(біцкло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-((1R,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	360,2	D
463		2-((1r,4r)-4-циклопропокси-циклогексиламіно)-4-(1-етилциклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	388,2	D
464		2-((1r,4r)-4-етокси-циклогексиламіно)-4-(1-етилциклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	376,2	D
465		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1R,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D
466		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	334,2	D

467		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
468		(S)-4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	320,2	D
469		2-((S)-3,3-диметилбутан-2-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	350,3	D
470		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((R)-3-метилбутан-2-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	336,2	D
471		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((S)-3-метилбутан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,3	D
472		2-(циклопропілметиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	320,1	D
473		2-((1r,4r)-4-метокси-циклогексиламіно)-4-(1-метилциклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,3	D

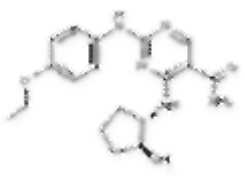
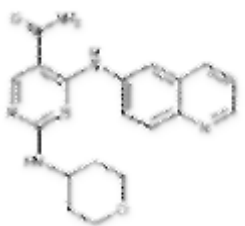
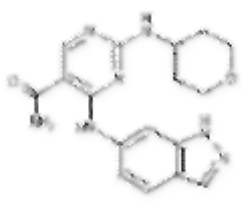
474		2-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,2	D
475		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-(1-метилциклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,2	D
476		4-(біцикло[1.1.1]пентан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	346,2	D
477		4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	332,2	D
478		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(1-етилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	390,2	D
479		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.2]октан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	360,2	D
480		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(диметилкарбамоїл)-цикло-гексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	389,2	D

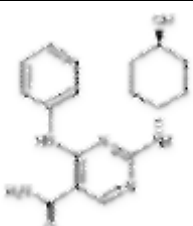
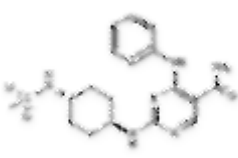
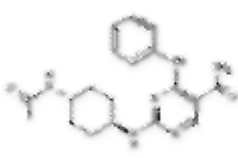
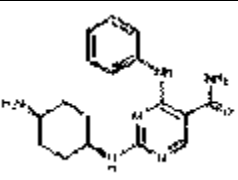
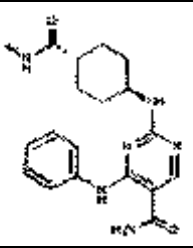
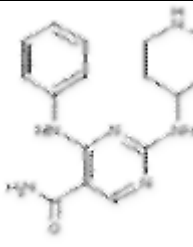
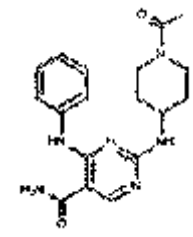
481		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(дифторметокси)-циклогексиламіно)піримідин-5-карбоксамід	384,2	D
482		4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	416,2	D
483		2-((1r,4r)-4-циклопропокси-циклогексиламіно)-4-(2-циклопропілпропан-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	374,2	D
484		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1S,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	318,1	D
485		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1R,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	318,2	D
486		4-(біцикло[1.1.1]пентан-2-іламіно)-2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	358,2	D
487		4-(біцикло[2.1.1]гексан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбоксамід	372,2	D

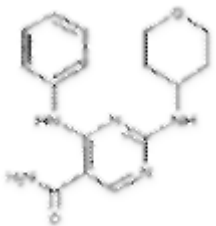
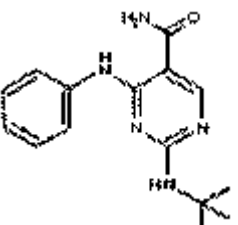
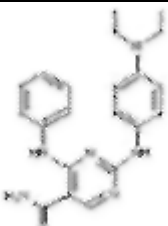
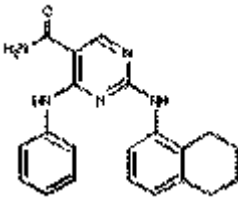
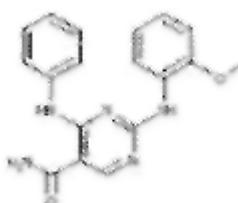
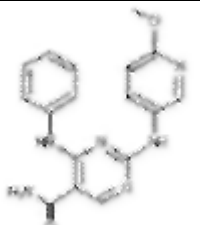
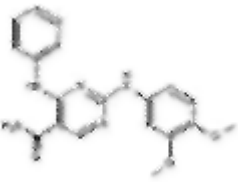
488		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(1-метилциклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	362,3	D
489		2-(3-трет-бутилбіцикло[1.1.1]-пентан-1-іламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	388,4	D
490		2-(4-гідрокси-біцикло[2.2.1]гептан-1-іламіно)-4-(3-метил-біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	344	D
491		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S,4S)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,3	D
492		2-((1r,4R)-4-циклопропоксициклогексил-аміно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	404,2	D
493		4-(3-трет-бутилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	374,4	D
494		2-(етиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	294	D

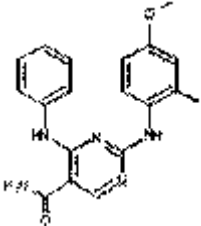
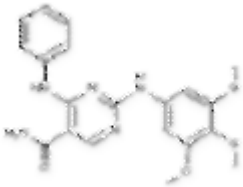
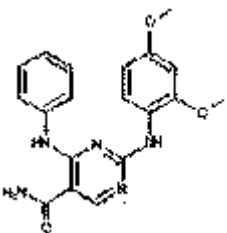
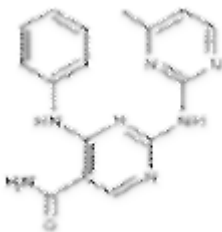
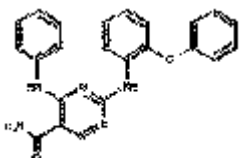
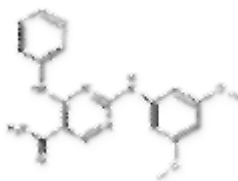
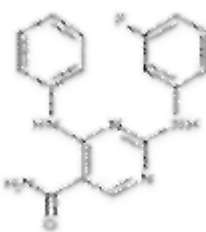
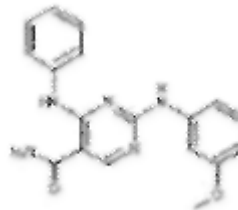
495		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(ізобутиламіно)піримідин-5-карбоксамід	308,2	D
496		2-(втор-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,2	D
497		2-(втор-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	308,2	D
498		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(пентан-3-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	322,2	D

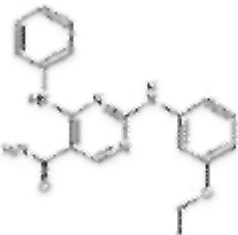
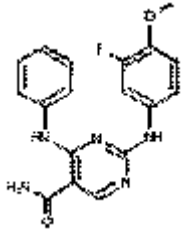
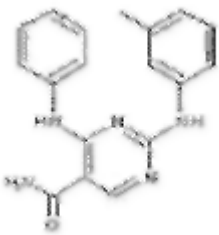
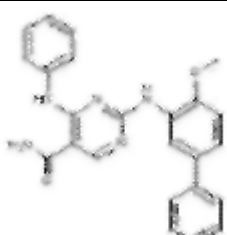
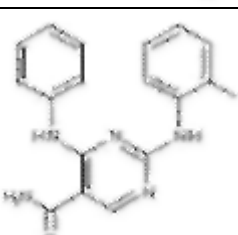
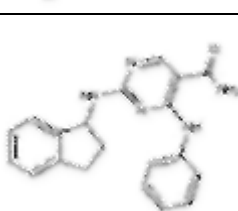
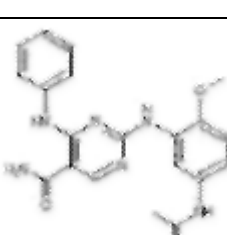
Таблиця 2

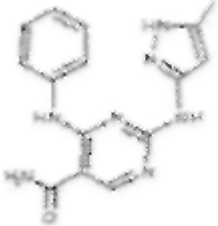
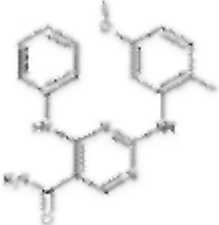
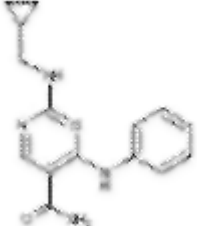
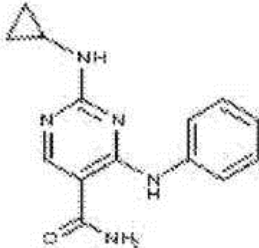
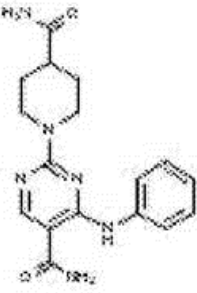
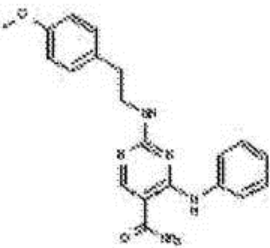
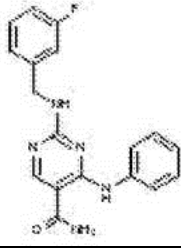
Спол. В-	Структура	Назва сполуки	MH ⁺	Активний рівень
1		2-(4-етоксифеніламіно)-4-((1S,2S)-2-гідроксициклопентиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	376,2	D
2		4-(хінолін-6-іламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	365,2	D
3		4-(1Н-індазол-6-іламіно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	354,2	D

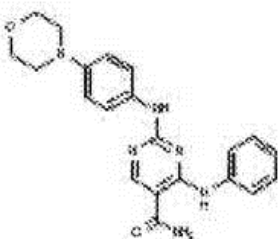
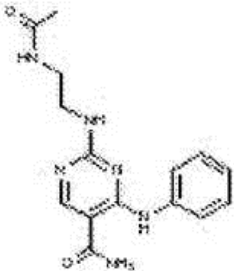
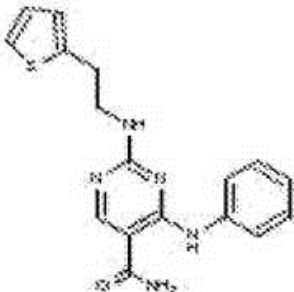
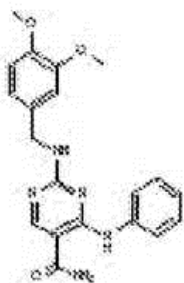
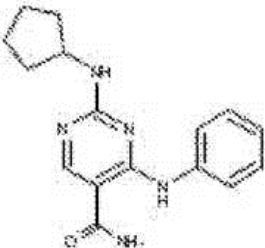
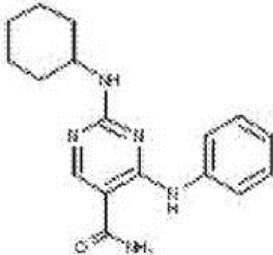
4		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	328	D
5		2-((1r,4r)-4-(метилсульфонамідо)-циклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	405	D
6		2-((1r,4r)-4-ацетамідоциклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	369	D
7		2-((1r,4r)-4-аміноциклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	327,2	D
8		2-((1r,4r)-4-(метилкарбамоїл)-циклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	369,3	D
9		4-(феніламіно)-2-(піперидин-4-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	313	A
10		2-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-4-(феніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	355	A

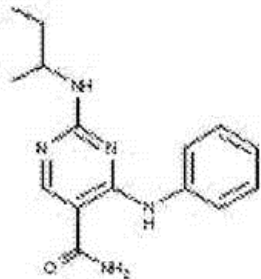
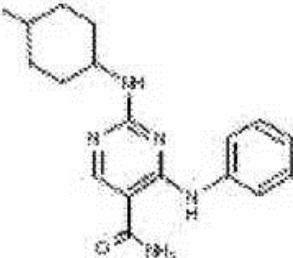
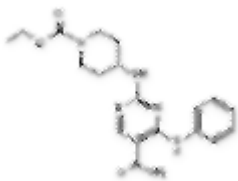
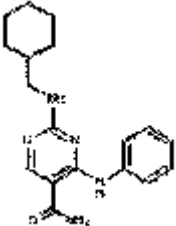
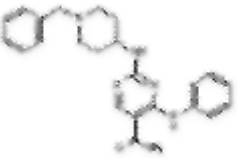
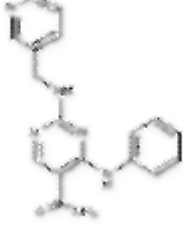
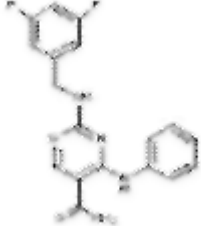
11		4-(феніламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-піримідин-5-карбоксамід	314,3	D
12		2-(трет-бутиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	286,2	D
13		2-(4-(діетиламіно)феніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	377,5	D
14		4-(феніламіно)-2-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	360,4	C
15		2-(2-метоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,4	D
16		2-(6-метоксипіридин-3-іламіно)-4-(феніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	337,4	D
17		2-(3,4-диметоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	366,4	D

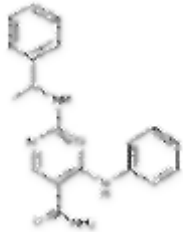
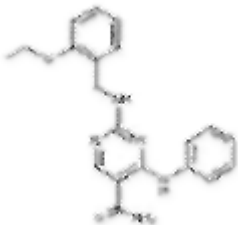
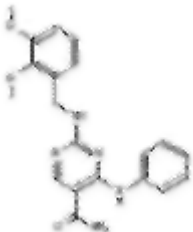
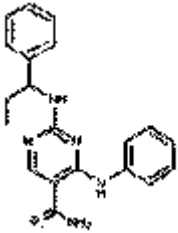
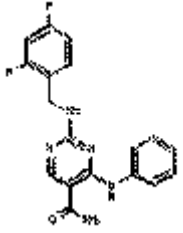
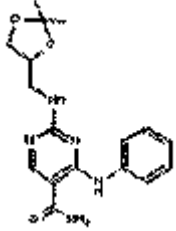
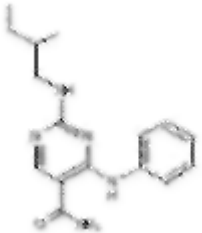
18		2-(4-метокси-2-метилфеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	350,4	D
19		4-(феніламіно)-2-(3,4,5-триметоксифеніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	395,9	D
20		2-(2,4-диметоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	365,9	D
21		2-(4-метилпіримідин-2-іламіно)-4-(феніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	321,9	A
22		2-(2-феноксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,9	C
23		2-(3,5-диметоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	365,9	D
24		2-(3-фторфеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	324,4	D
25		2-(3-метоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	336,4	D

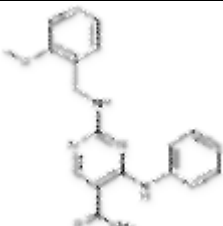
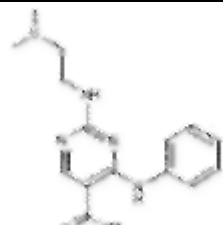
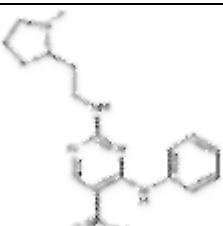
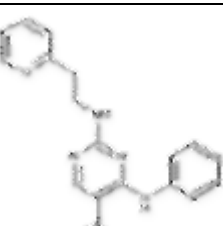
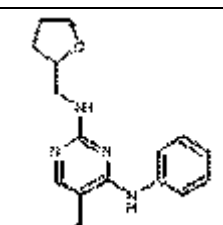
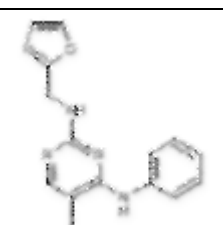
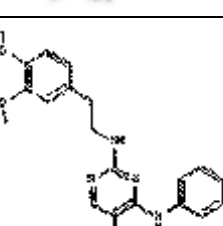
26		2-(3-етоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,9	D
27		2-(3-фтор-4-метоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	353,9	D
28		4-(феніламіно)-2-(м-толіламіно)піримідин-5-карбоксамід	320	D
29		2-(4-метоксибіфеніл-3-іламіно)-4-(феніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	412,4	A
30		4-(феніламіно)-2-(о-толіламіно)піримідин-5-карбоксамід	320,4	D
31		2-(2,3-дигідро-1Н-інден-1-іламіно)-4-(феніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	345,9	C
32		2-(5-ацетамідо-2-метоксифеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	393,4	C

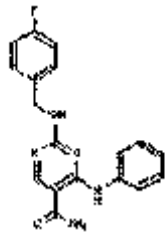
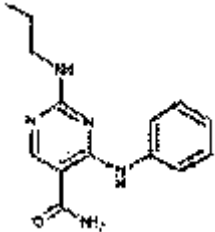
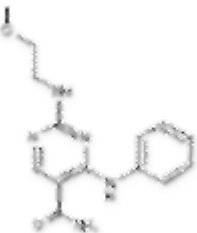
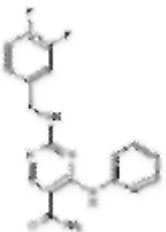
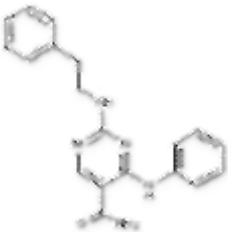
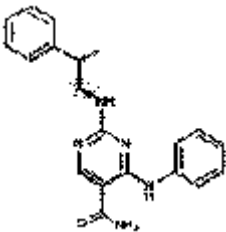
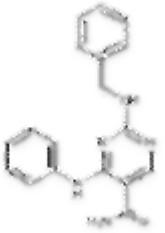
33		2-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-4-(феніламіно)-піримідин-5-карбоксамід	310,4	C
34		2-(5-метокси-2-метилфеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,9	D
35		2-(циклопропілметиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	283,9	C
36		2-(циклопропіламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	270	D
37		2-(4-карбамоїлпіперидин-1-іл)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	340,9	A
38		2-(4-метоксифенетиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	363,9	C
39		2-(3-фторбензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	337,9	C

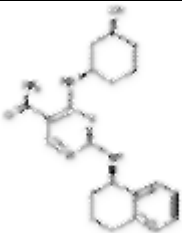
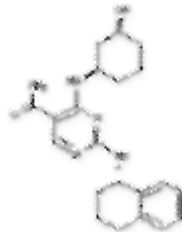
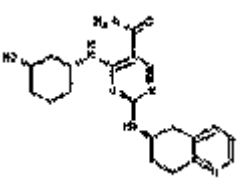
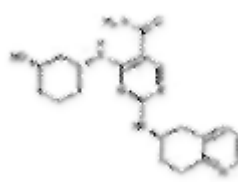
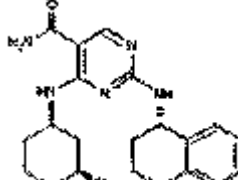
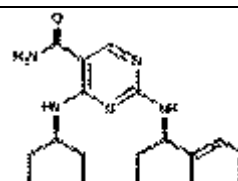
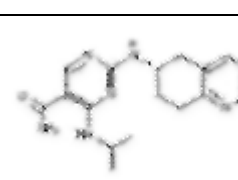
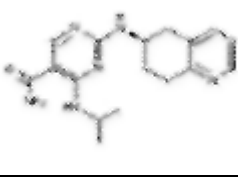
40		2-(4-морфолінофеніламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	391,4	D
41		2-(2-ацетамідоетиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	315,4	A
42		4-(феніламіно)-2-(2-(тіофен-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксамід	340,4	C
43		2-(3,4-диметоксибензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	380,5	C
44		2-(циклопентиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	298	D
45		2-(циклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	312	D

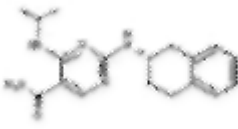
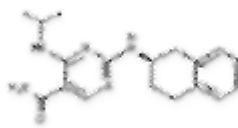
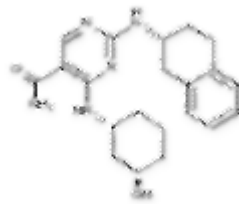
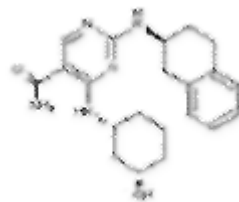
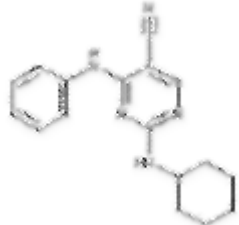
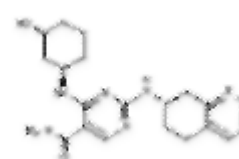
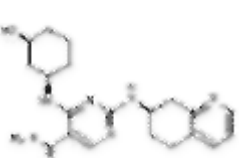
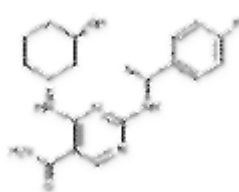
46		2-(втор-бутиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	286	D
47		2-(4-метилциклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	326	D
48		етил 4-(5-карбамоїл-4-(феніламіно)піримідин-2-іламіно)піперидин-1-карбоксилат	384,9	D
49		2-(циклогексилметиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	326	C
50		2-(1-бензилпіперидин-4-іламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	402,9	C
51		4-(феніламіно)-2-(піридин-3-ілметиламіно)піримідин-5-карбоксамід	320,9	C
52		2-(3,5-дифторбензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	355,9	B

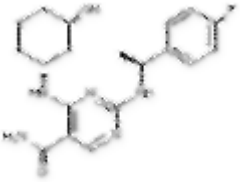
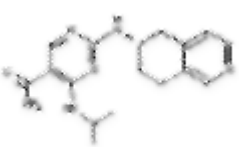
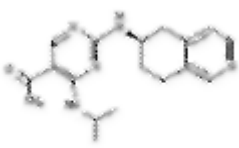
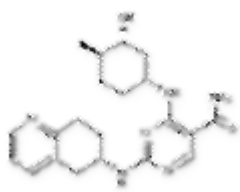
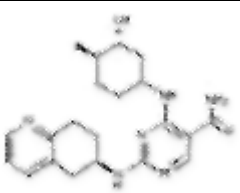
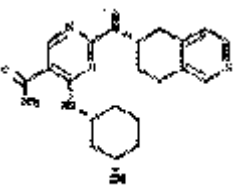
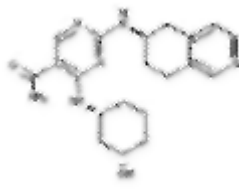
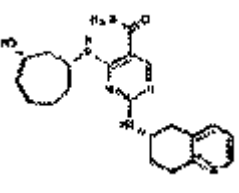
53		4-(феніламіно)-2-(1-фенілетиламіно)піримідин-5-карбоксамід	333,9	C
54		2-(2-етоксибензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	363,9	B
55		2-(2,3-диметоксибензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	379,9	C
56		4-(феніламіно)-2-(1-фенілпропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	347,9	C
57		2-(2,4-дифторбензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	355,9	C
58		2-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	343,9	C
59		2-(2-метилбутиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	300	D

60		2-(2-метоксибензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	349,9	C
61		2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	301,4	A
62		2-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	341,5	A
63		4-(феніламіно)-2-(2-(піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбоксамід	335,5	C
64		4-(феніламіно)-2-((тетрагідрофуран-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбоксамід	314,5	C
65		2-(фуран-2-ілметиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	310,4	A
66		2-(3,4-диметоксифенетиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	394,4	C

67		2-(4-фторбензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	338,3	C
68		4-(феніламіно)-2-(пропіламіно)піримідин-5-карбоксамід	272,4	C
69		2-(2-метоксietiламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	288,4	B
70		2-(3,4-дифторбензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	356,3	C
71		2-(фенетиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	334,9	C
72		4-(феніламіно)-2-(2-фенілпропіламіно)-піримідин-5-карбоксамід	348,9	C
73		2-(бензиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбоксамід	320,3	B

74		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((R)-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	382,2	D
75		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	382,2	D
76		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((R)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	383,2	D
77		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((S)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	383,2	D
78		2-((S)-хроман-4-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	384,4	B
79		2-((R)-хроман-4-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	383,7	D
80		(S)-4-(ізопропіламіно)-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	327,1	D
81		(R)-4-(ізопропіламіно)-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	327,1	C

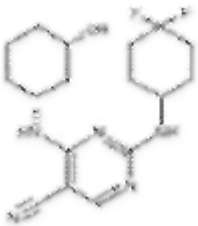

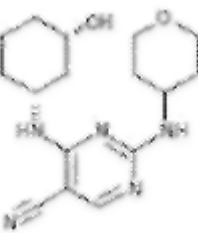
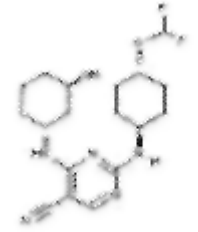
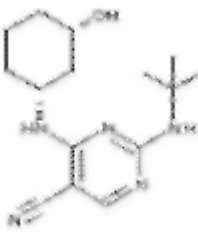
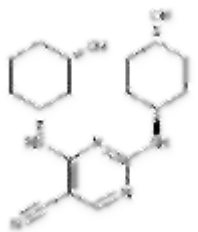
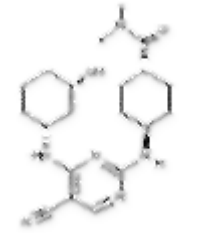
82		(S)-4-(ізопропіламіно)-2-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	326,1	C
83		(R)-4-(ізопропіламіно)-2-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	326,1	D
84		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((R)-1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	382,0	D
85		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	382,0	B
86		2-(циклогексиламіно)-4-(феніламіно)піримідин-5-карбонітрил	294,1	A
87		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((S)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-7-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	383,2	D
88		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(R)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-7-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	383,2	D
89		2-((R)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	374,2	D

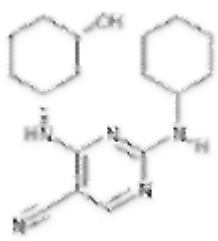

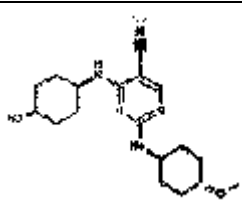
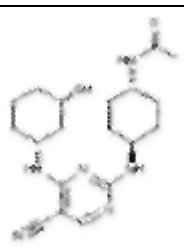
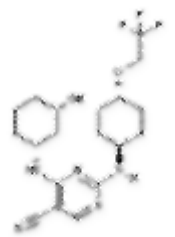
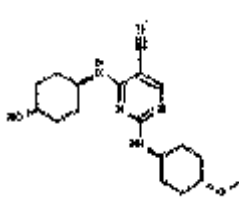
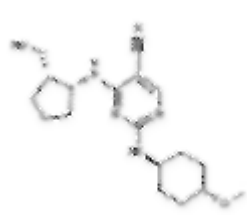
90		2-((S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	374,1	A
91		(S)-4-(ізопропіламіно)-2-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	327,1	C
92		(R)-4-(ізопропіламіно)-2-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	327,1	D
93		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((S)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,2	D
94		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((R)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,2	D
95		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((S)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	383,2	D
96		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((R)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	383,2	D
97		4-((1R,3S)-3-гідроксициклопептиламіно)-2-((S)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,2	D

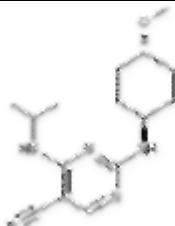
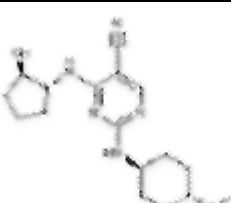
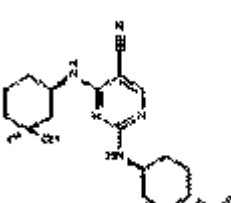
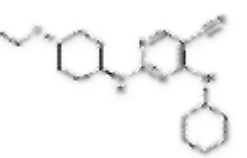
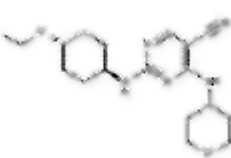
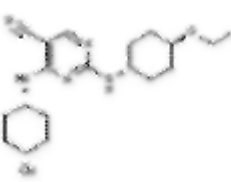
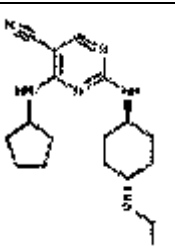
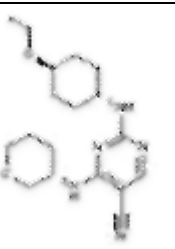
98		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((R)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,2	D
99		2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	410,2	C
100		2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбоксамід	410,2	D
101		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((R)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,2	D
102		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((S)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-іламіно)піримідин-5-карбоксамід	397,2	D

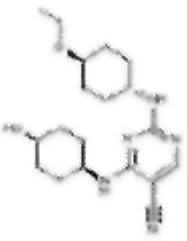
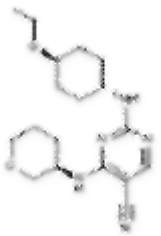

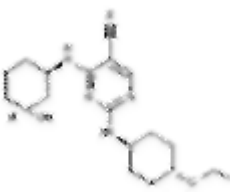
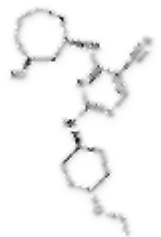
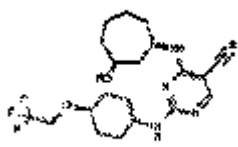
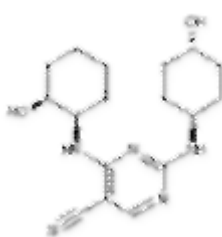
Таблиця 3


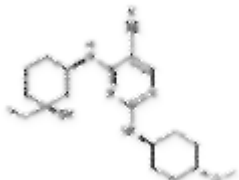
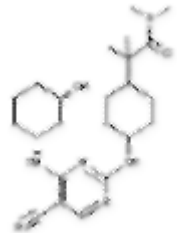
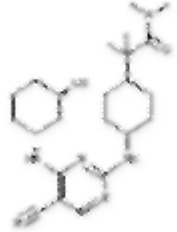

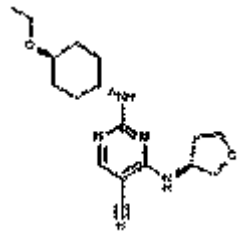

Спол. С-	Структура	Назва сполуки	МН ⁺	Активний рівень
1		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1S,3R)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	359,8	C
2		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	360,3	D

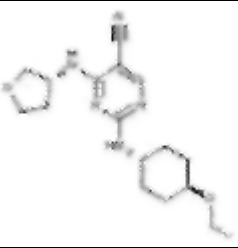
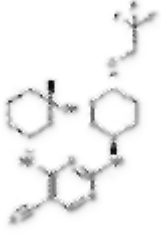
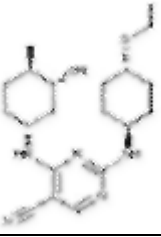
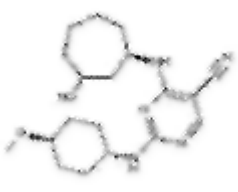
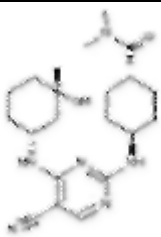
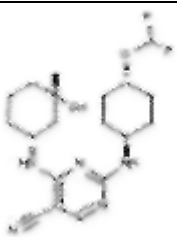
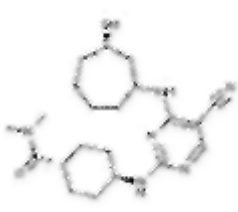
3		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	352,3	C
4		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	346,2	D
5		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбонітрил	318,2	C
6		2-((1R,4R)-4-(диформетокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-5-карбонітрил	382,3	D
7		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	290,1	C
8		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	332,1	D
9		(1R,4R)-4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гексиламіно)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметил-циклогексанкарбоксамід	387,1	D

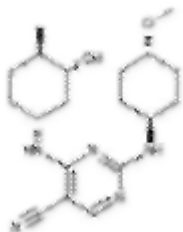
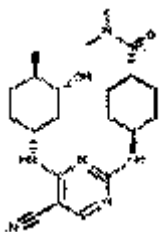
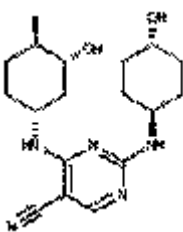
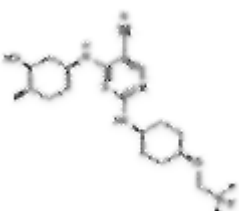
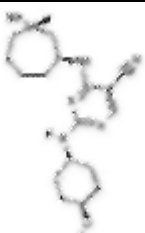
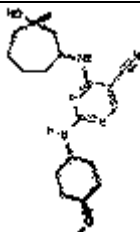
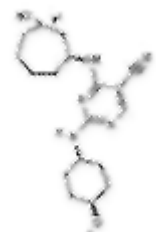
10		2-(циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	316,1	D
11		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(метиламіно)-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	345,2	D
12		4-((1S,4S)-4-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	346,2	C
13		N-((1R,4R)-4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-2-іламіно)-циклогексил)ацетамід	373,3	D
14		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	414,2	D
15		4-((1R,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	346,2	B
16		4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	346,1	D

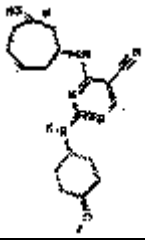
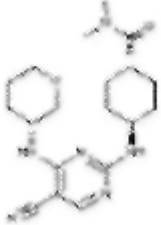
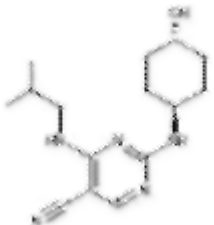
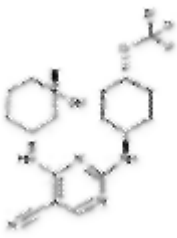
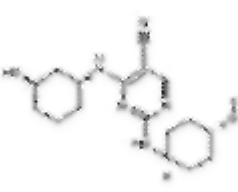

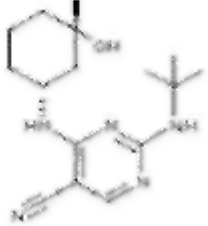
17		4-(ізопропіламіно)-2-((1r,4r)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	290,1	B
18		4-((1R,2R)-2-гідроксициклопентиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	332,2	D
19		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	360,2	D
20		4-(циклогексиламіно)-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	344,2	C
21		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-карбонітрил	346,2	A
22		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1s,4s)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	360,1	C
23		4-(циклопентиламіно)-2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	330,1	C
24		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил	346,1	A

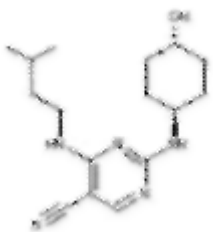
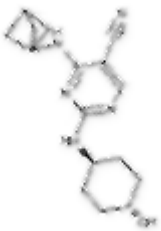
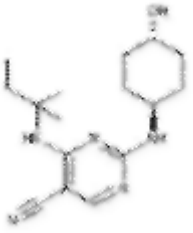
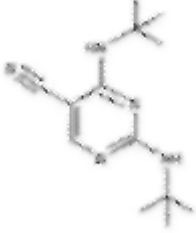
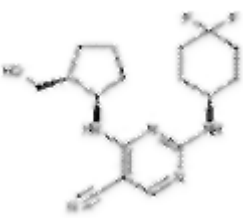
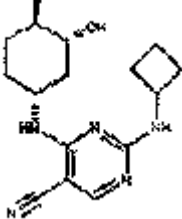
25		2-((1r,4r)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	360,1	B
26		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил	346,1	C
27		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	360,5	D
28		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	374,3	D
29		2-((1r,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептил-аміно)піримідин-5-карбонітрил	374,2	D
30		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифтор-етокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	428,3	D
31		4-((1R,2S)-2-гідрокси-циклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил	346,2	C

32		2-((1r,4R)-4-(диформетокси)-циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гептиламіно)піримідин-5-карбонітрил	396,1	D
33		4-((1R,3S)-3-етил-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	374,2	D
34		2-(4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-2-іламіно)циклогексил)-N,N,2-триметилпропанамід	429,2	D
35		2-(4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-2-іламіно)циклогексил)-N,N,2-триметилпропанамід	429,2	C
36		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	346,3	D
37		2-((1r,4S)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((S)-тетрагідрофуран-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил	332,9	C
38		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідроксициклогептиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	304,5	D

39		2-((1R,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((R)-тетрагідрофуран-3-іламіно)піримідин-5-карбонітрил	331,9	A
40		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)циклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	428,6	D
41		2-((1R,4R)-4-етоксициклогексиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	373,8	D
42		4-((1R,3R)-3-гідрокси-циклогептиламіно)-2-((1R,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	360,3	D
43		(1R,4r)-4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексан-карбоксамід	401,5	D
44		2-((1R,4R)-4-(диформетокси)циклогексиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	395,7	D
45		(1R,4r)-4-(5-ціано-4-((1R,3S)-3-гідроксицикло-гептиламіно)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметил-циклогексанкарбоксамід	401	D

46		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	359,9	D
47		(1R,4r)-4-(5-ціано-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексан-карбоксамід	400,8	D
48		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	346,7	D
49		4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил	427,9	D
50		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	374	C
51		4-((1S,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	374	A
52		4-((1S,3R)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4S)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	374	D

53		4-((1R,3R)-3-гідрокси-3-метилциклогептиламіно)-2-((1r,4R)-4-метоксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	374	D
54		(1R,4r)-4-(5-ціано-4-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-N,N-диметилциклогексан-карбоксамід	373,7	C
55		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(ізобутиламіно)піримідин-5-карбонітрил	290,5	A
56		4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-(²H₃)метилокси)-циклогексиламіно)піримідин-5-карбонітрил	362,8	D
57		4-((1R,3S)-3-гідроксициклогексиламіно)-2-((1r,4R)-4-метокси-1-метил-циклогексил-аміно)піримідин-5-карбонітрил	360,2	C
58		4-(3,3-дифторциклобутил-аміно)-2-((1r,4r)-4-гідрокси-циклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	324,5	A
59		2-(трет-бутиламіно)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-3-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	304,3	C

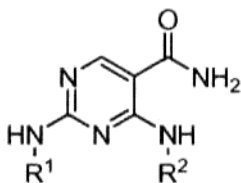
60		2-((1r,4r)-4-гідроксицикло-гексиламіно)-4-(іопентиламіно)піримідин-5-карбонітрил	304,7	A
61		4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іламіно)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	300,6	C
62		2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(трет-пентиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	304,1	D
63		2,4-біс(трет-бутиламіно)піримідин-5-карбонітрил	248,5	C
64		2-(4,4-дифторциклогексиламіно)-4-((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопентиламіно)піримідин-5-карбонітрил	352,6	C
65		2-(циклобутиламіно)-4-((1R,3R,4R)-3-гідрокси-4-метилциклогексиламіно)-піримідин-5-карбонітрил	302,3	D

Була цитована деяка кількість посилань, опис яких включений у даний опис як посилання у повному об'ємі.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, стереоізомер, енантіомер або ізотополог, де:

R^1 являє собою заміщений або незаміщений розгалужений C_{3-8} алкіл, заміщений або незаміщений насичений або частково насичений циклоалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкіл-(насичений або частково насичений циклоалкіл), за умови, що R^1 не є 2-аміноциклогексилом;

R^2 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, заміщений або незаміщений циклогексил;

за умови, що сполука не є

4-(циклопентиламіно)-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамідом або

причому, коли C_{1-8} алкільна група або C_{3-8} алкільна група є заміщеною, ця C_{1-8} алкільна або C_{3-8} алкільна група заміщена галогеном, алкілом, гідроксилом, алкокси або алкоксіалкілом;

причому, коли група, яка відрізняється від C_{1-8} алкільної групи або C_{3-8} алкільної групи, є заміщеною, ця група заміщена галогеном, алкілом, гідроксилом, алкокси, циклопропоксилом, алкоксіалкілом, аміно, алкіламіно, карбокси, амінокарбонілом, ациламіно, сульфонамідом, кетоном, складним ефіром, оксо, арилом, циклоалкілом або гетероциклілом;

де ациламіногрупа являє собою радикал формули $NHC(O)(R^{\#})$ або $N(алкіл)C(O)(R^{\#})$; і

де кожен $R^{\#}$ незалежно являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл.

2. Сполука за п. 1, де R^1 є розгалуженим C_{3-8} алкілом.

3. Сполука за п. 2, де R^1 є ізопропілом, втор-бутилом, ізобутилом, трет-бутилом, 2,3-диметилбутилом, ізопентином, 2-метилпентином, неопентином, трет-пентином або 3-метилпентином.

4. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений насичений або частково насичений циклоалкіл.

5. Сполука за п. 4, де циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[1.1.1]пентил, біцикло[2.2.1]гептил або біцикло[2.2.2]октил.

6. Сполука за п. 4, де циклоалкіл заміщений одним або декількома галогенами, $-(C_{1-4}алкіл)$, $-(C_{1-6}циклоалкіл)$, $-NR_2$, $-(C_{0-3}алкіл)OR$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$, де кожний R незалежно являє собою H або $C_{1-4}алкіл$, кожний R' незалежно являє собою $C_{1-4}алкіл$.

7. Сполука за п. 4, де циклоалкіл заміщений одним або декількома метилами, етилами, трет-бутилами, циклопропілами, -F, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, O(циклопропіл), -CH₂OCH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ або -NHSO₂CH₃.

8. Сполука за п. 1, де R^1 є заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклілом.

9. Сполука за п. 8, де гетероцикліл являє собою оксетаніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаспіро[4.5]деканіл або піперидил.

10. Сполука за п. 9, де піперидил заміщений $-C(O)R'$ або $-C(O)OR'$, де R' являє собою $C_{1-4}алкіл$.

11. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою заміщений або незаміщений алкіл-(насичений або частково насичений циклоалкіл).

12. Сполука за п. 11, де R^1 являє собою $(C_{1-3}алкіл)циклопропіл$, $(C_{1-3}алкіл)циклобутил$, $(C_{1-3}алкіл)циклопентил$ або $(C_{1-3}алкіл)циклогексил$.

13. Сполука за п. 11, де R^1 являє собою $-(CH_2)циклопропіл$, $-CH(CH_3)циклопропіл$, $-CH(CH_3)циклобутил$, $-CH(CH_3)циклогексил$ або $C(CH_3)_2циклопропіл$.

14. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений $C_{1-8}алкіл$.

15. Сполука за п. 14, де R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, 3-метилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3,3-триметилбутил, трет-пентил, ізопентил, 3-пентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил або 2,4-диметилпентил.

16. Сполука за п. 14, де R^2 заміщений одним або декількома $-(C_{1-4}алкіл)$, $-(C_{0-3}алкіл)OR$, де кожний R незалежно являє собою H або $C_{1-4}алкіл$.

17. Сполука за п. 14, де R^2 заміщений одним або декількома -OH, -OCH₃ або -CH₃.

18. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою заміщений або незаміщений циклогексил.

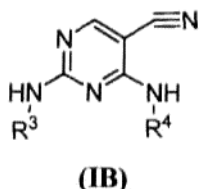
19. Сполука за п. 18, де R^2 заміщений одним або декількома $-(C_{1-4}\text{алкіл})$, $-NR_2$ або $-NRCOR'$, де кожний R незалежно являє собою H або $C_{1-4}\text{алкіл}$ і кожний R' незалежно являє собою $C_{1-4}\text{алкіл}$.

20. Сполука за п. 18, де R^2 заміщений одним або декількома метилами, етилами, ізопропілами, -циклопропілами, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ або $-NHC(O)CH_2CH_3$.

21. Сполука за п. 18, де R^1 являє собою циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, $-(C_{1-4}\text{алкіл})$, $-NR_2$, $-(C_{0-3}\text{алкіл})OR$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$ або $-NRS(O)_2R'$, де кожний R незалежно являє собою H або $C_{1-4}\text{алкіл}$, кожний R' незалежно являє собою $C_{1-4}\text{алкіл}$.

22. Сполука за п. 1, де сполука при концентрації 10 мкМ інгібує JNK1 щонайменше на близько 50 %.

23. Сполука формули (IB)



або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, стереоізомер, енантіомер або ізотополог,

де:

R^3 являє собою заміщений або незаміщений розгалужений $C_{3-8}\text{алкіл}$;

R^4 являє собою заміщений або незаміщений циклогексил;

причому, коли розгалужена $C_{3-8}\text{алкільна}$ група є заміщеною, ця розгалужена $C_{3-8}\text{алкільна}$ група заміщена галогеном або амінокарбонілом;

причому, коли група, яка відрізняється від розгалуженої $C_{3-8}\text{алкільної}$ групи, є заміщеною, ця група заміщена галогеном, алкілом, гідроксилом, алкокси, алкіламіно, амінокарбонілом або ациламіно;

де ациламіногрупа являє собою радикал формули $NHC(O)(R^{\#})$ або $N(\text{алкіл})C(O)(R^{\#})$; і

де кожний $R^{\#}$ незалежно являє собою заміщений або незаміщений $C_{1-8}\text{алкіл}$, циклоалкіл або гетероциклі.

24. Сполука за п. 23, де R^3 є розгалуженим $C_{3-8}\text{алкілом}$.

25. Сполука за п. 24, де R^3 є ізопропілом, втор-бутилом, ізобутилом, трет-бутилом, 2,3-диметилбутилом, ізопентином, 2-метилпентином, неопентином, трет-пентином або 3-метилпентином.

26. Сполука за п. 23, де R^4 являє собою заміщений або незаміщений циклогексил.

27. Сполука за п. 26, де R^4 заміщений одним або декількома галогенами, $-(C_{1-4}\text{алкіл})$, $-(C_{1-6}\text{циклоалкіл})$, $-(C_{0-3}\text{алкіл})OR$, $-(C_{0-3}\text{алкіл})C(O)NR_2$, $-NR_2$ або $-NRCOR'$, де кожний R незалежно являє собою H або $C_{1-4}\text{алкіл}$ і кожний R' незалежно являє собою $C_{1-4}\text{алкіл}$.

28. Сполука за п. 26, де R^4 заміщений одним або декількома метилами, етилами, ізопропілами, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ або $-NHC(O)CH_2CH_3$.

29. Сполука за п. 23, де сполука при концентрації 10 мкМ інгібує JNK1 щонайменше на близько 50 %.

30. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки за п. 1 або 23 або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, ізотополога або стереоізомера і фармацевтично прийнятний носій, ексципієнт або носій.

31. Спосіб лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки у суб'єкта, що потребує цього, шляхом інгібування кінази у клітині, що експресує вказану кіназу, який включає приведення у контакт вказаної клітини з ефективною кількістю сполуки за п. 1 або 23 або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, ізотополога або стереоізомера.

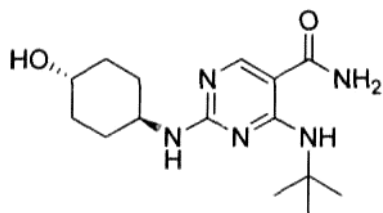
32. Спосіб за п. 31, де кіназа є одним або декількома JNK1 або JNK2.

33. Спосіб лікування або профілактики фіброзних захворювань печінки або діабету, або метаболічного синдрому, які приводять до розвитку фіброзних захворювань печінки, де спосіб включає введення індивіду, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 1 або 23.

34. Спосіб за п. 33, де фіброзне захворювання печінки являє собою неалкогольний стеатогепатит, стеатоз, цироз, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз, гепатит, гепатоцелюлярну карциному або фіброз печінки, пов'язаний з хронічним або повторюваним вживанням алкоголю, з інфекцією, з пересадженням печінки або з ураженням печінки, викликаним прийомом лікарських засобів.

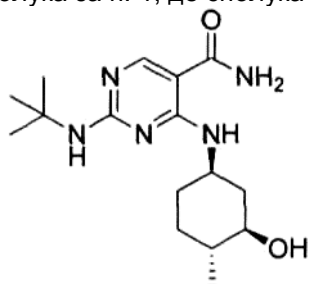
35. Спосіб за п. 33, де фіброзне захворювання печінки являє собою неалкогольний стеатогепатит, стеатоз, гепатит або цироз.

36. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

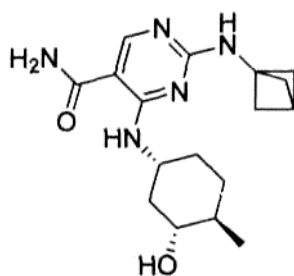
37. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



5

або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

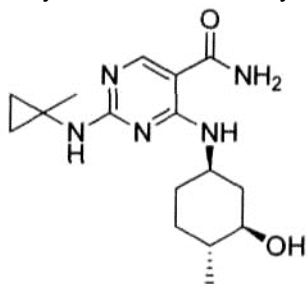
38. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

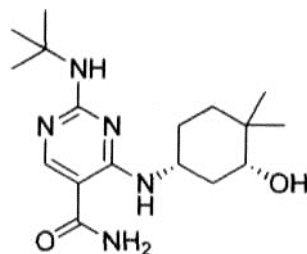
10

39. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

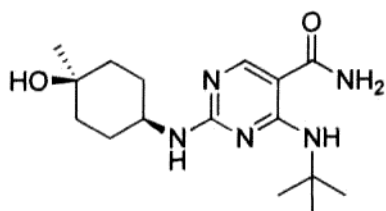
40. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



15

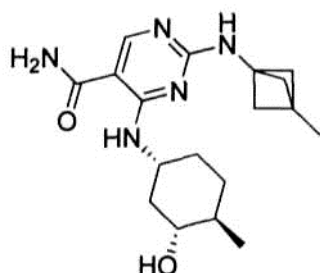
або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

41. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



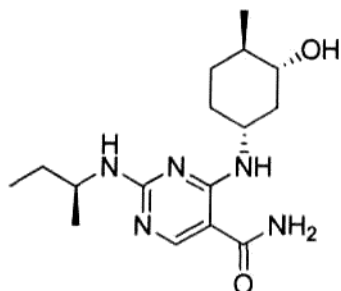
або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

42. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



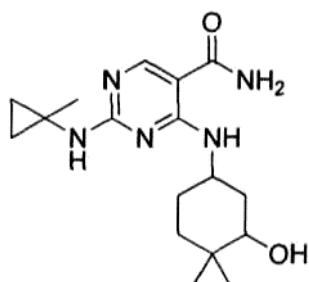
5 або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

43. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

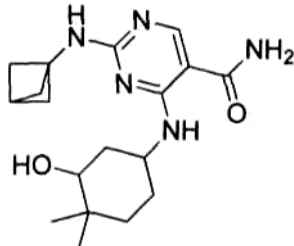
44. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



10

або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

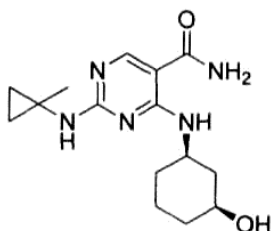
45. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

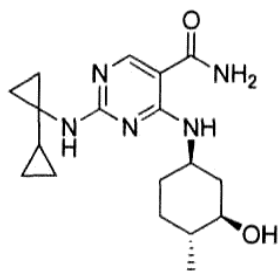
15

46. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



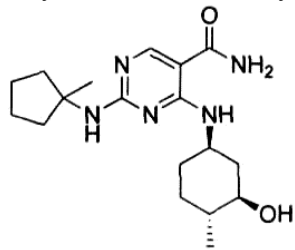
або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

47. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



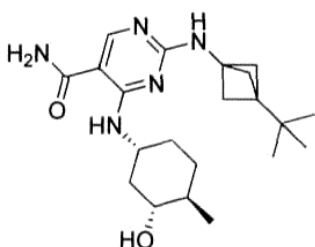
5 або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

48. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

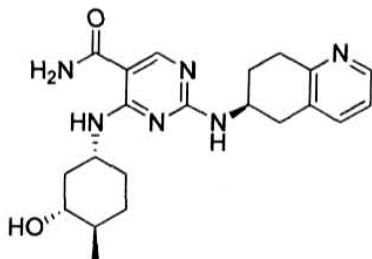
49. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



10

або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

50. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) являє собою



або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, стереоізомер або енантіомер.

15

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601