



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120341** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

A61P 35/00

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2014 13661**

(22) Дата подання заявки: **19.12.2014**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.11.2019**

(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: **13.63500**

(32) Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: **23.12.2013**

(33) Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **FR**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **25.06.2015, Бюл.№ 12**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2019, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Андраш Котші (HU),  
Золтан Славик (HU),  
Мартон Цекеї (HU),  
Аттіла Пацаль (HU),  
Золтан Сабо (HU),  
Саболч Шіпош (HU),  
Габор Радіч (HU),  
Агнеш Просеньяк (HU),  
Балаж Балінт (HU),  
Алян Бруно (FR),  
Олів'є Женест (FR),  
Джеймс Едвард Пол Девідсон (GB),  
Джеймс Брук Маррей (GB),  
Ай-Джен Чен (GB),  
Франсуа Перрон-Сьєрра (FR)**

(73) Власник(и):

**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ,  
35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex,  
France (FR),  
ВЕРНАЛІС (АР ЕНД ДІ) ЛТД,  
100 Berkshire Place Wharfedale Road,  
Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United  
Kingdom (GB)**

(74) Представник:

**Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр.  
№284**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

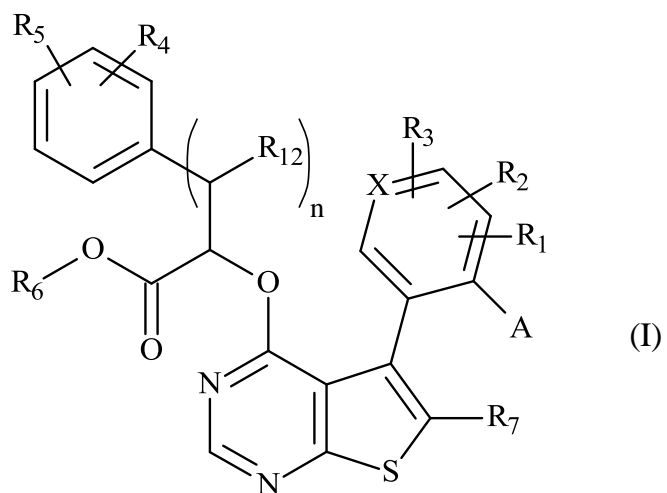
**WO 2013/110890 A1 (SERVIER LAB [FR];  
VERNALIS R & D LTD [GB]), 01.08.2013  
WO 2013/072694 A1 (XENTION LTD [GB]),  
23.05.2013  
CN 102464667 A (SHANGHAI INSTITUTE OF  
MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF  
SCIENCES, PEO), 23.05.2012**

**(54) ПОХІДНІ ТІЕНОПІРИМІДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЇХ  
МІСТЯТЬ**

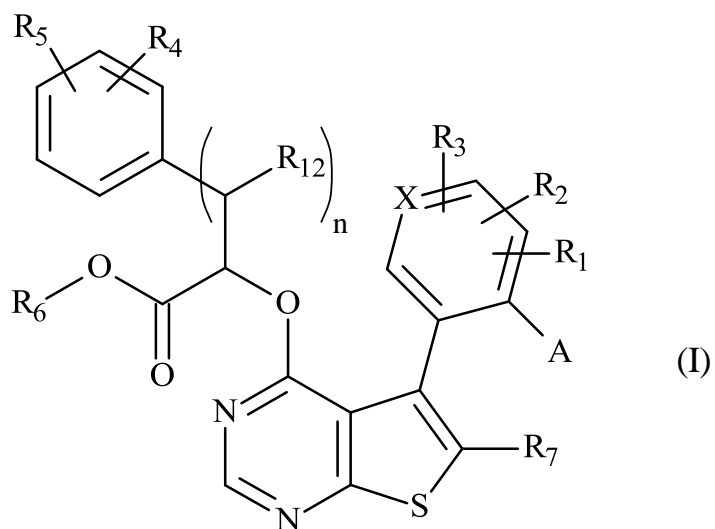
(57) Реферат:

Сполуки формули (I):

**UA 120341 C2**



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub>, X, A і n є такими, як визначені в описі, що мають проапоптозні властивості.



Даний винахід стосується нових похідних тієнопіримідину, способу їх отримання і фармацевтичних композицій, що їх містять.

Сполуки за даним винаходом є новими і мають дуже цінні фармакологічні характеристики у галузі апоптозу та онкології.

Апоптоз або запрограмована смерть клітин є фізіологічним способом, який має вирішальне значення для ембріонального розвитку і підтримки тканинного гомеостазу.

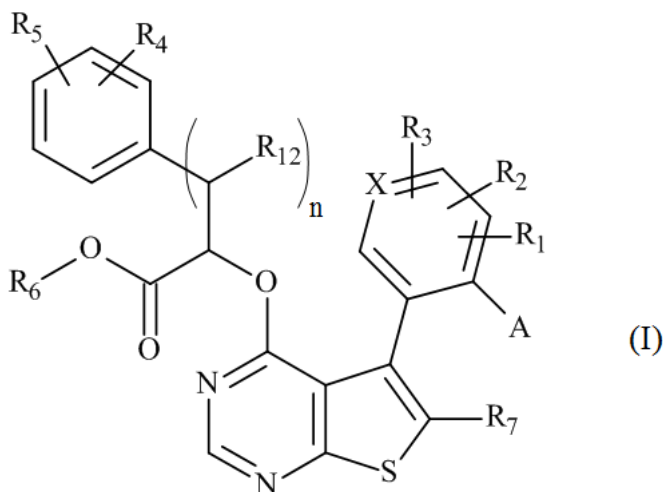
Некроз клітин апоптозного типу включає в себе морфологічні зміни, такі як конденсацію ядра клітини, фрагментацію ДНК, а також біохімічні явища, такі як активацію каспаз, які спричиняють пошкодження ключових структурних компонентів клітини, таким чином, викликаючи її руйнування і смерть. Регулювання способу апоптозу є складним і включає в себе активацію або придушення декількох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Дерегулювання апоптозу бере участь у певних патологіях. Підвищений апоптоз є пов'язаним з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та ішемія. І навпаки, дефіцит реалізації апоптозу відіграє значну роль у розвитку ракових захворювань та їх хімічної стійкості, в аутоімунних захворюваннях, запальних захворюваннях і вірусних інфекціях. Відповідно, відсутність апоптозу є однією з фенотипічних ознак раку (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Антиапоптозні білки сімейства Bcl-2 пов'язані з численними патологіями. Участь білків сімейства Bcl-2 описана у численних типах раку, таких як колоректальний рак, рак молочної залози, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак сечового міхура, рак яєчників, рак передміхурової залози, хронічний лімфолейкоз, лімфома, мієлома, гострий мієлоїдний лейкоз, рак підшлункової залози, тощо. Надекспресія антиапоптозних білків сімейства Bcl-2 застосовується в онкогенезі, стійкості до хіміотерапії і клінічному прогнозі пацієнтів, які страждають на рак. Таким чином, існує терапевтична потреба у сполуках, які інгібують антиапоптозну активність білків сімейства Bcl-2.

Крім новизни, сполуки за даним винаходом мають проапоптозні властивості, які дозволяють їх використання у патологіях, що мають дефект апоптозу, таких як, наприклад, при лікуванні раку, захворювань імунної системи і аутоімунних захворювань.

Даний винахід стосується більш конкретно сполук формули (I):



де:

А являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкіл, гідроксильну групу, ціано, -NR<sub>10</sub>R<sub>10</sub>' або -Cy<sub>6</sub> або атом галогену,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> незалежно одне від одного являють собою атом водню, атом галогену, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільну групу, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкіл, гідроксильну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, ціано, нітро-групу, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -O-C<sub>1</sub>, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -алкеніл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub>, -C(O)-OR<sub>8</sub>, -OC(O)-R<sub>8</sub>, -C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-OR<sub>8</sub>', -алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -SO<sub>2</sub>-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

або замісники однієї з пар (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) (R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>) (R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>), при щепленні з двома суміжними атомами вуглецю, утворюють разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, ароматичне

або неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що отримане кільце може бути заміщене групою, вибраною з лінійної або розгалуженої (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільної групи, -NR<sub>10</sub>R<sub>10'</sub>, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub> або оксо,

5 X являє собою атом вуглецю або азоту,

R<sub>6</sub> являє собою водень, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, арил, гетероарильну групу, арилалкільну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)групу, гетероарилалкільну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)групу,

10 R<sub>7</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільну групу, -Су<sub>3</sub>, -алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -алкеніл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -Су<sub>3</sub>-Су<sub>4</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-O-Су<sub>3</sub>, -Су<sub>3</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>4</sub>, атом галогену, ціано, -C(O)-R<sub>11</sub>, -C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11'</sub>,

R<sub>8</sub> і R<sub>8'</sub> незалежно одне від одного являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, або -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub>,

15 або (R<sub>8</sub>, R<sub>8'</sub>) утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, ароматичне або неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до атому азоту, від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що відповідний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, і слід розуміти, що один або більше атомів вуглецю можливих замісників можуть бути дейтеровані,

20 R<sub>9</sub> являє собою -Су<sub>1</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-Су<sub>2</sub>-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>5</sub>, -C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>, -OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8'</sub>, -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>, -C(O)-OR<sub>8</sub>, -NH-C(O)-NH-R<sub>8</sub>,

R<sub>10</sub>, R<sub>10'</sub>, R<sub>11</sub> і R<sub>11'</sub> незалежно одне від одного являють собою атом водню або необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу,

25 R<sub>12</sub> являє собою водень або гідроксильну групу,

Су<sub>1</sub>, Су<sub>2</sub>, Су<sub>3</sub>, Су<sub>4</sub>, Су<sub>5</sub> і Су<sub>6</sub> незалежно одне від одного являють собою циклоалкільну групу, гетероциклоалкільну групу, арил або гетероарильну групу,

n являє собою ціле число, що дорівнює 0 або 1,

причому слід розуміти, що:

30 - "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну, інданільну або інденільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з від 5 до 10 кільцевих членів, які мають принаймні один ароматичний фрагмент і містять від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту,

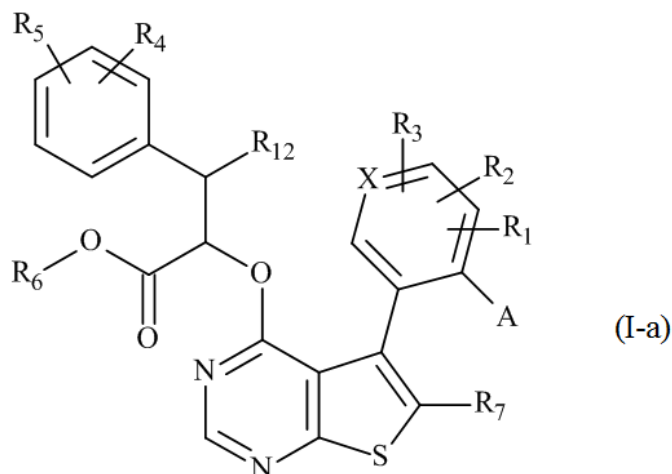
35 - "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів,

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів, і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, який може включати в себе конденсовану, місткову або спіро-кільцеві системи,

40 причому для арильної, гетероарильної, циклоалкільної і гетероциклоалкільної груп, визначених таким чином, і алкілу, алкенілу, алкінілу і алкокси можливе заміщення від 1 до 4 групами, вибраними з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільної групи, необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільної групи, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, необов'язково заміщеного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду, де це доречно), нітро, ціано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', - (C=NR')-OR'', лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкілу, трифторметокси, або галогену, слід розуміти, що R' і R'', кожен незалежно від іншого, являє собою атом водню або необов'язково заміщену, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, і слід розуміти, що один або більше атомів вуглецю з попередніх можливих замісників можуть бути дейтеровані,

їх енантіомери, діастереоізомери і атропоізомери, та їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули (I-a):



де:

A являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу або атом галогену,

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> незалежно одне від одного являють собою атом водню, атом галогену, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільну групу, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкіл, гідроксильну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, ціано, нітро-групу, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -O-Cy<sub>1</sub>, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -алкеніл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub>, -C(O)-OR<sub>8</sub>, -O-C(O)-R<sub>8</sub>, -C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-OR<sub>8</sub>', -алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

10 або замісники однієї з пар (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) (R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>) (R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>), при щепленні з двома суміжними атомами вуглецю, утворюють разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, ароматичне або неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що отримане кільце може бути заміщене групою, вибраною з лінійної або розгалуженої (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільної групи, -NR<sub>10</sub>R<sub>10</sub>', -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub> або оксо,

X являє собою атом вуглецю або азоту,

R<sub>6</sub> являє собою водень, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, арил, гетероарильну групу, арилалкільну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)групу, гетероарилалкільну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) групу,

20 R<sub>7</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільну групу, -Су<sub>3</sub>, -алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -алкеніл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -Су<sub>3</sub>-Су<sub>4</sub>, -Су<sub>3</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>4</sub>, атом галогену, ціано, -C(O)-R<sub>11</sub>, -C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>',

25 R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' незалежно одне від одного являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, або -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub>,

або (R<sub>8</sub>, R<sub>8</sub>') утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, ароматичне або неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до атому азоту, від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що відповідний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу,

30 R<sub>9</sub> являє собою -Су<sub>1</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -OR<sub>8</sub>, -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>, -C(O)-OR<sub>8</sub>, -NH-C(O)-NH-R<sub>8</sub>,

35 R<sub>10</sub>, R<sub>10</sub>', R<sub>11</sub> і R<sub>11</sub>' незалежно одне від одного являють собою атом водню або необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу,

R<sub>12</sub> являє собою водень або гідроксильну групу,

Су<sub>1</sub>, Су<sub>2</sub>, Су<sub>3</sub> і Су<sub>4</sub> незалежно одне від одного являють собою циклоалкільну групу, гетероциклоалкільну групу, арил або гетероарильну групу,

причому слід розуміти, що:

40 - "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну або інденільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з від 5 до 10 кільцевих членів, які мають принаймні один ароматичний фрагмент і містять від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту,

45 - "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів,

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів, і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, який може включати в себе конденсовану, місткову або спіро-кільцеві системи,

причому для арильної, гетероарильної, циклоалкільної і гетероциклоалкільної груп, визначених таким чином, і алкілу, алкенілу, алкінілу і алкокси можливе заміщення від 1 до 4 групами, вибраними з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого ( $C_1-C_6$ )алкілу, необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої ( $C_2-C_6$ )алкенільної групи, необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої ( $C_2-C_6$ )алкінільної групи, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого ( $C_1-C_6$ )алкокси, необов'язково заміщеного ( $C_1-C_6$ )алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду, де це доречно), нітро, ціано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', - (C=NR')-OR'', лінійного або розгалуженого ( $C_1-C_6$ )полігалоалкілу, трифторметокси, або галогену, слід розуміти, що R' і R'', кожен незалежно від іншого, являє собою атом водню або необов'язково заміщену, лінійну або розгалужену ( $C_1-C_6$ )алкільну групу,

їх енантіомери, діастереоізомери і атропоізомери, та їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

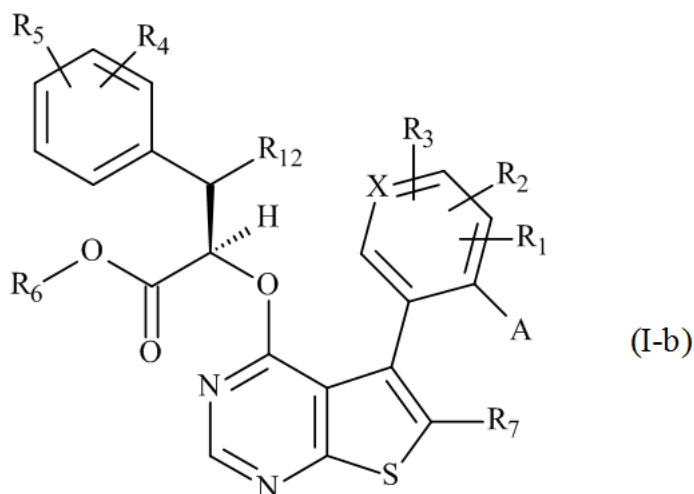
Серед фармацевтично прийнятних кислот можливо відзначити, але без будь-яких обмежень, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфонову кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, молочну кислоту, піровиноградну кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, глутарову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, щавлеву кислота, метансульфонову кислоту, камфорну кислоту, тощо.

Серед фармацевтично прийнятних основ можливо відзначити, але без будь-яких обмежень, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін, тощо.

Переважно, принаймні одна з груп, вибраних з  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$ , не являє собою атом водню.

Більш конкретно, сполуки формули (I), яким надається перевага, являють собою сполуки, в яких n являє собою ціле число, що дорівнює 1.

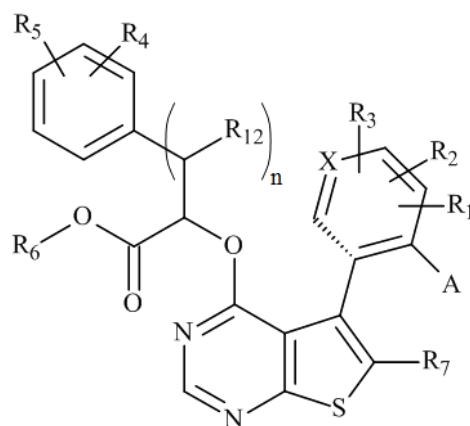
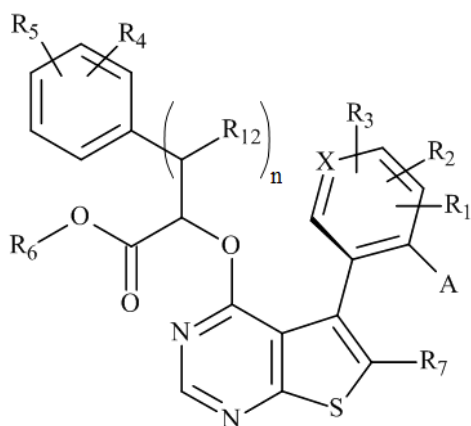
В іншому варіанті здійснення даного винаходу, переважний варіант складається зі сполук формули (I-b):



де A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$  і X є такими, як визначено для формули (I).

У переважних сполуках винаходу, A являє собою лінійну або розгалужену ( $C_1-C_6$ )алкільну групу або атом галогену. Більш переважно, A являє собою метильну групу, етильну групу, атом броду або атом хлору.

Атропоізомери є стереоізомерами, які виникають внаслідок ускладненого обертання навколо одинарного зв'язку, де енергетичні відмінності через стеричні деформації або інші чинники створюють бар'єр для обертання, який є досить високим, щоб забезпечити ізолювання окремих конформерів. Для сполук за даним винаходом, атропоізомери є наступними:

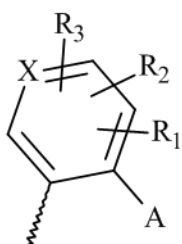


Переважає атропізомер є (5S<sub>a</sub>), коли X являє собою атом вуглецю. Переважає атропізомер є (5R<sub>a</sub>), коли X являє собою атом азоту.

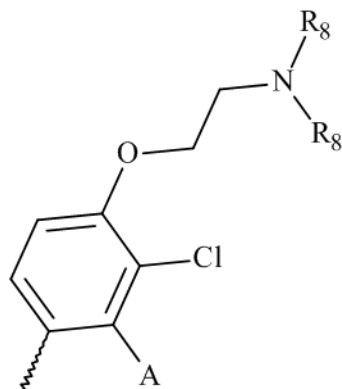
5 Переважно, X являє собою атом вуглецю.

Переважно, R<sub>12</sub> являє собою атом водню.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу,

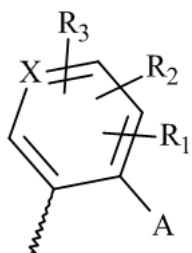


являє собою

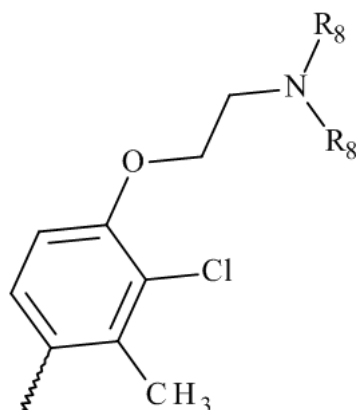


10 де A, R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' є такими, як визначено для формули (I).

У переважних сполуках даного винаходу,



являє собою

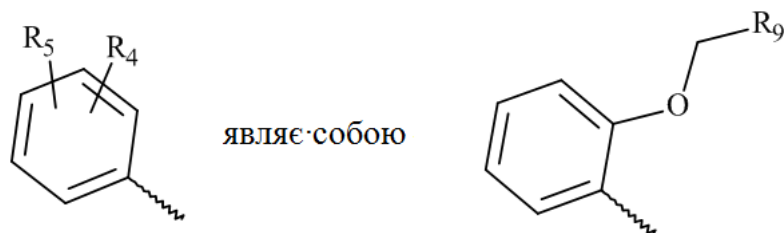


де R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' є такими, як визначено для формули (I).

15 В іншому варіанті здійснення даного винаходу R<sub>4</sub> являє собою необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу або -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub>-групу. Переважно, R<sub>4</sub> являє собою 2,2,2-трифторетоксигрупу, метоксигрупу, 2-метоксіетоксигрупу або -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub>-групу.

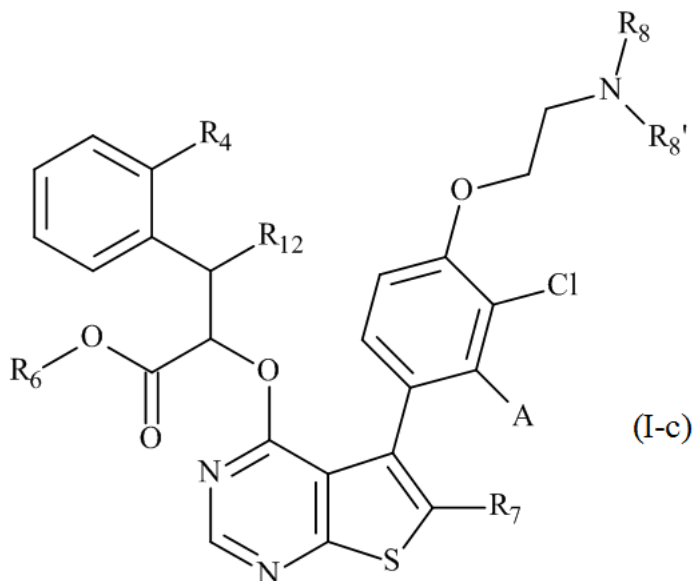
R<sub>5</sub> переважно являє собою атом водню.

20 У переважних сполуках винаходу,



де  $R_9$  є таким, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, переважний варіант складається зі сполук формули (I-c):



де  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_8'$ ,  $R_{12}$  і  $A$  є такими, як визначено для формули (I).

Переважно,  $R_6$  являє собою водень, необов'язково заміщену лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_8$ ) алкільну групу або гетероарилалкільну ( $C_1$ - $C_6$ ) групу. Переважні  $R_6$ -групи є наступними: водень; метил; етил; 2-метоксietил; 2,2,2-трифторетил; трет-бутилкарбонілоксиметил; (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил; 2-(диметиламіно)-2-оксоетил; 2-(2-метоксіетоксі)етил. Ще більш переважно,  $R_6$  являє собою водень.

У переважних сполуках даного винаходу,  $R_7$  являє собою лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, лінійну або розгалужену ( $C_2$ - $C_6$ ) алкенільну групу, лінійну або розгалужену ( $C_2$ - $C_6$ ) алкінільну групу, арильну або гетероарильну групу. Переважно,  $R_7$  являє собою лінійну або розгалужену ( $C_2$ - $C_6$ ) алкінільну групу, арильну або гетероарильну групу. Більш переважно,  $R_7$  являє собою проп-1-ін-1-ільну групу, бут-1-ін-1-ільну групу, фенільну групу або фуран-2-ільну групу. У більш переважному варіанті здійснення  $R_7$  являє собою 4-(бензилокси)фенільну групу, 4-(піридин-4-ілметокси)фенільну групу, 4-фенілбут-1-ін-1-іл, 4-фторфенільну групу або 5-фторфуран-2-ільну групу. Ще більш переважно,  $R_7$  являє собою 4-фторфенільну групу.

У переважних сполуках винаходу,  $R_8$  і  $R_8'$  незалежно одне від одного являють собою лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, або ( $R_8$ ,  $R_8'$ ) утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до атому азоту, від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що відповідний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню або лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу. Більш переважно,  $R_8$  і  $R_8'$  являють собою метильну групу, або ( $R_8$ ,  $R_8'$ ) утворюють разом 4-метилпіперазинільну групу або 4-етилпіперазинільну групу. У більш переважному варіанті, ( $R_8$ ,  $R_8'$ ) разом утворюють 4-метилпіперазинільну групу. В іншому переважному варіанті,  $R_8$  і  $R_8'$  являють собою метильну групу.

Переважно,  $R_9$  являє собою  $-Cu_1$ ,  $-Cu_1$ -алкіл( $C_0$ - $C_6$ )-O-алкіл( $C_0$ - $C_6$ )- $Cu_2$  або  $-Cu_1$ -алкіл( $C_0$ - $C_6$ )- $Cu_2$ . Більш конкретно,  $R_9$  являє собою  $-Cu_1$ ,  $-Cu_1$ -O- $CH_2$ - $Cu_2$  або  $-Cu_1$ - $Cu_2$ .

$Cu_1$  переважно являє собою гетероарильну групу, зокрема, піримідинільну групу, піразолільну групу, триазолільну групу, піразинільну групу або піридинільну групу. Більш переважно,  $Cu_1$  являє собою піримідин-4-ільну групу, піразол-5-ільну групу, триазол-5-ільну

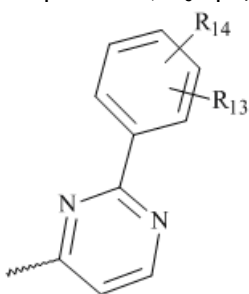


групу, піразин-2-ільну групу або піридин-4-ільну групу. У переважних сполуках винаходу, Су<sub>1</sub> являє собою піримідин-4-ільну групу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, Су<sub>1</sub> являє собою гетероарильну групу, заміщену необов'язково заміщеною лінійною або розгалуженою (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкільною групою, необов'язково заміщену лінійною або розгалуженою (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкоксигрупою, -NR'R'' групою або лінійною або розгалуженою (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)полігалоалкільною групою, слід розуміти, що R' і R'' незалежно одне від одного являють собою атом водню або необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкільну групу.

Су<sub>2</sub> переважно являє собою фенільну групу, піридинільну групу, піразолільну групу, морфолінільну групу, фуранільну групу або циклопропільну групу. Більш переважно, Су<sub>2</sub> являє собою фенільну групу, піридин-2-ільну групу, піридин-3-ільну групу, піридин-4-ільну групу, піразол-1-ільну групу, морфолін-4-ільну групу, фуран-2-ільну групу або циклопропільну групу. У переважних сполуках винаходу, Су<sub>2</sub> являє собою фенільну групу.

Інші сполуки даного винаходу, яким надається перевага, є такими, в яких R<sub>9</sub> являє собою - Су-Су<sub>2</sub>, де Су<sub>1</sub> являє собою піримідинільну групу і Су<sub>2</sub> являє собою фенільну групу, піридинільну групу, піразолільну групу, морфолінільну групу, фуранільну групу або циклопропільну групу. Ще більш переважно, R<sub>9</sub> представляє



де R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> незалежно одне від одного являють собою водень, необов'язково заміщений лінійний або розгалужений (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений лінійний або розгалужений (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси, лінійний або розгалужений (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)полігалоалкіл або атом галогену. Переважні R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> групи є наступними: водень; метил; етил; метокси; етокси; ізопропокси; метоксіетокси; фтор; гідрокси; трифторметил. Переважно, R<sub>14</sub> являє собою водень, і R<sub>13</sub> знаходиться в орто-положенні фенільної групи.

Серед переважних сполук за даним винаходом слід згадати наступні:

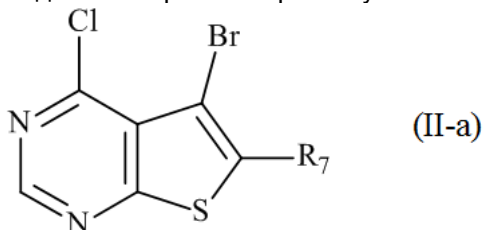
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-[(2-етоксіпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(пропан-2-ілокси)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота,

- [illegible]

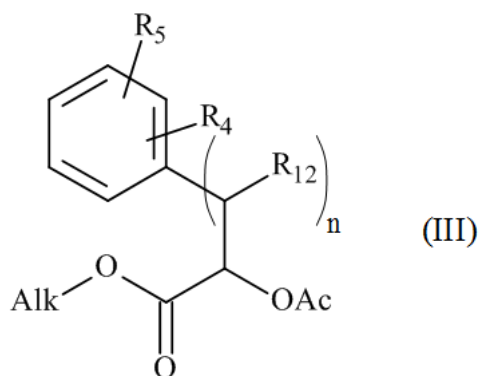
- [illegible]

- [illegible]

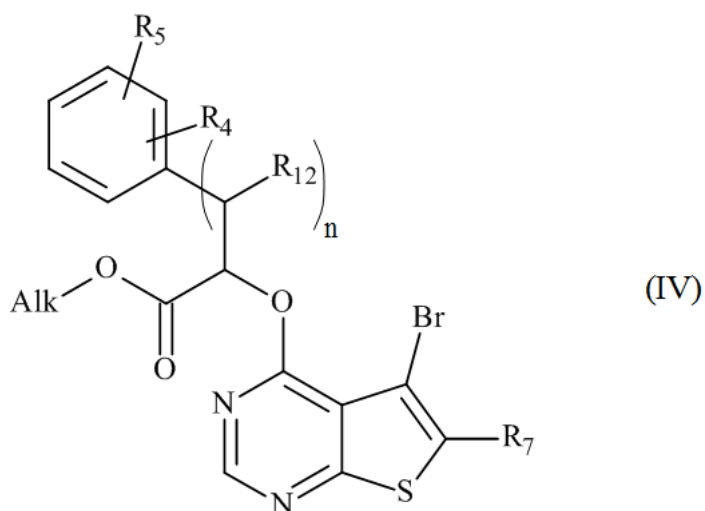
- (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-етил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- 5 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{2-бром-3-хлор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- (2R)-2-[[5Sa)-5-{2,3-дихлор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- 10 - (2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота,
- (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- 15 - (2R)-2-[(6-[4-(бензилокси)феніл]-5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-піридин-4-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- 20 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фенілбут-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота,
- 25 - метил-(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат,
- етил-(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат,
- 30 - етил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропаноат,
- [[(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноїл]окси]метил-2,2-диметилпропаноат,
- 35 - (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат,
- 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат,
- 40 - 2-(2-метоксіетокси)етил-(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат.
- 45 Винахід також стосується способу отримання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II-a):



де  $R_7$  є таким, як визначено для формули (I), причому сполуку формули (II-a) піддають реакції зв'язування зі сполукою формули (III):

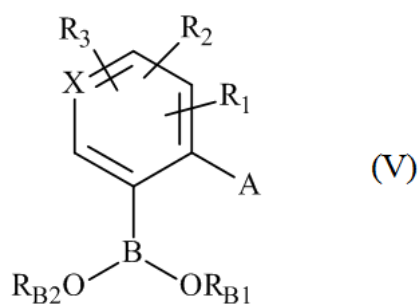


де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{12}$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і Alk являє собою лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, з отриманням сполуки формули (IV):



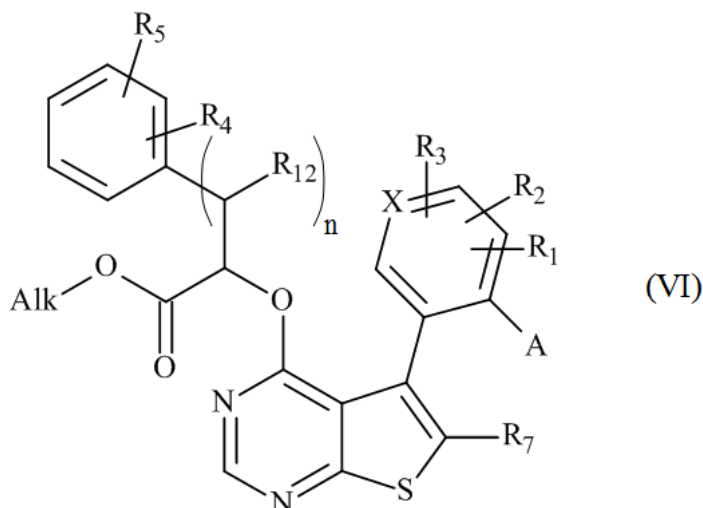
5

де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і Alk є таким, як визначено раніше, сполука формули (IV), яку далі піддають реакції зв'язування зі сполукою формули (V):



10

де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X і A є такими, як визначено для формули (I), і  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  являють собою водень, лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, або  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  утворюють з киснем, до якого вони приєднані, необов'язково метильоване кільце, з отриманням сполуки формули (VI):



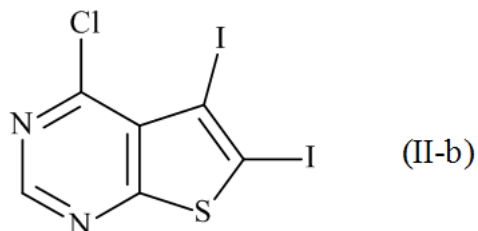
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ ,  $X$ ,  $A$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і  $Alk$  є таким, як визначено раніше,

5 функцію складного ефіру  $Alk-O-C(O)$  сполуки формули (VI) гідролізували для отримання відповідної карбонової кислоти, яка може бути необов'язково піддана реакції зі спиртом формули  $R_6OH$ , де  $R_6$  є таким, як визначено у формулі (I),

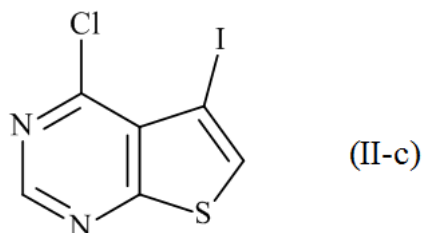
з отриманням сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайного методу сепарації, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і необов'язково поділена на її ізомери відповідно до звичайного методу сепарації,

10 слід розуміти, що в будь-який момент, який вважається доречним в ході описаного вище способу, певні групи (гідрокси, аміно...) вихідних реагентів або інтермедіатів синтезу можуть бути захищені, а потім позбавлені захисту і функціоналізовані відповідно до вимог синтезу.

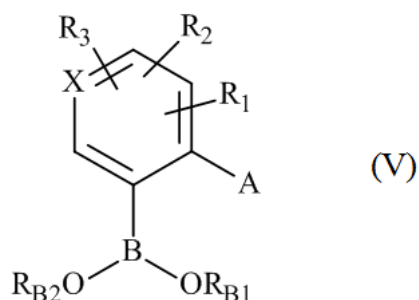
В іншому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули (I) можуть бути отримані з використанням альтернативного способу, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II-b):



причому сполуку формули (II-b) перетворюють у сполуку формули (II-c):

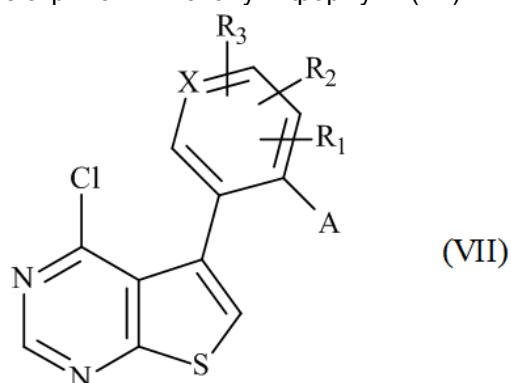


20 причому сполуку формули (II-c) піддають реакції зв'язування зі сполукою формули (V):

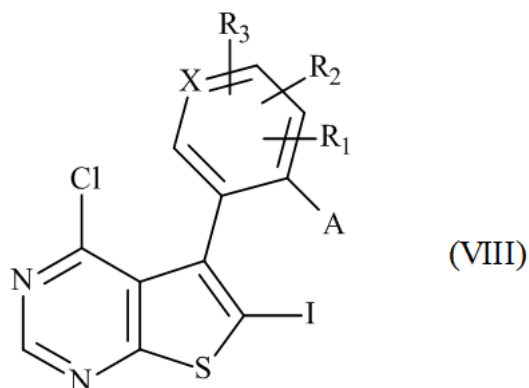


де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  і  $A$  є такими, як визначено у формулі (I), і  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  являють собою водень, лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ )алкільну групу, або  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  утворюють з киснем, до якого вони приєднані, необов'язково метильоване кільце,

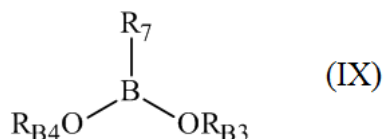
з отриманням сполуки формули (VII):



де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$  і  $X$  є такими, як визначено у формулі (I), причому сполуку формули (VII) далі піддають дії  $I_2$  у присутності діізопропіламіді літію (сильної основи) для отримання сполуки формули (VIII):

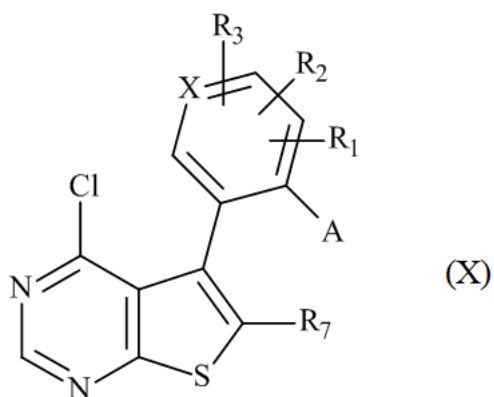


де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$  і  $X$  є такими, як визначено у формулі (I), причому сполуку формули (VIII) далі піддають реакції зв'язування зі сполукою формули (IX):

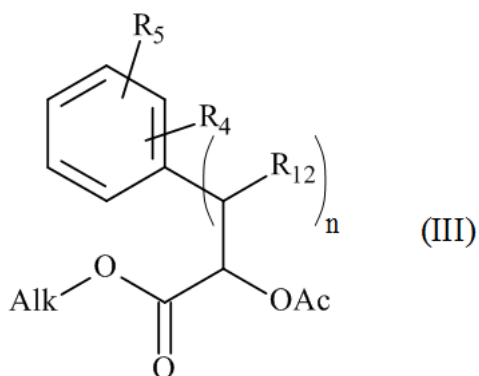


де  $R_7$  є таким, як визначено для формули (I), і  $R_{B3}$  і  $R_{B4}$  являють собою водень, лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ )алкільну групу, або  $R_{B3}$  і  $R_{B4}$  утворюють з киснем, до якого вони приєднані, необов'язково метильоване кільце, з отриманням сполуки формули (X):

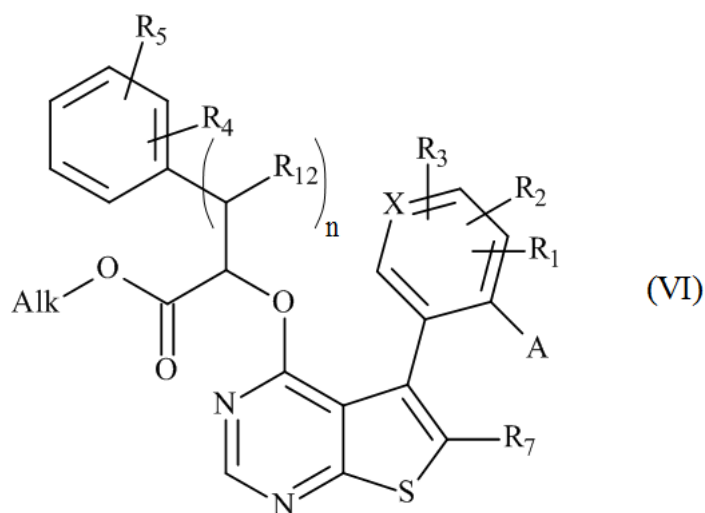




де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$ ,  $X$  і  $R_7$  є такими, як визначено у формулі (I), причому сполуку формули (X) далі піддають реакції зв'язування зі сполукою формули (III):



- 5 де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{12}$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і Alk являє собою лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, з отриманням сполуки формули (VI):



- 10 де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ ,  $X$ ,  $A$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і Alk є таким, як визначено раніше,

функцію складного ефіру сполуки формули (VI) гідролізували для отримання відповідної карбонової кислоти, яка може бути необов'язково піддана реакції зі спиртом формули  $R_6OH$ , де  $R_6$  є таким, як визначено у формулі (I),

- 15 з отриманням сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайного методу сепарації, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і необов'язково поділена на її ізомери відповідно до звичайного методу сепарації,

слід розуміти, що в будь-який момент, який вважається доречним в ході описаного вище способу, певні групи (гідрокси, аміно...) вихідних реагентів або інтермедіатів синтезу можуть бути захищені, а потім позбавлені захисту і функціоналізовані відповідно до вимог синтезу.

5 Сполуки формул (II-a), (II-b), (III), (V), (IX) і спирт  $R_6OH$  є або комерційно доступними, або можуть бути отримані фахівцем у даній галузі техніки з використанням звичайних хімічних реакцій, описаних у літературі.

10 Фармакологічне дослідження сполук за винаходом, засвідчило, що вони мають проапоптозні властивості. Здатність реактивувати процес апоптозу у ракових клітинах представляє значний терапевтичний інтерес при лікуванні раку, захворювань імунної системи та аутоімунних захворювань.

Більш конкретно, сполуки за даним винаходом будуть корисними при лікуванні хіміорезистентних та радіорезистентних ракових захворювань.

15 Серед видів раку, щодо яких передбачена терапія, можуть бути згадані, але не обмежуючись, рак сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічні лімфоїдні лейкози, колоректальний рак, рак стравоходу і печінки, лімфобластний лейкоз, гострі мієлоїдні лейкози, лімфоми, меланоми, злоякісні захворювання крові, мієломи, рак яєчників, недрібноклітинний рак легенів, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози та дрібноклітинний рак легенів.

20 Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять принаймні одну сполуку формули (I) у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

25 Серед фармацевтичних композицій за винаходом можуть бути згадані зокрема ті, які є придатними для перорального, парентерального, назального, підшкірного або черезшкірного, ректального, сублінгвального, очного або респіраторного введення, зокрема таблетки або драже, сублінгвальні таблетки, саше, пакети, капсули, таблетки для повільного розчинення під язиком, пастилки, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі та питні або ін'єкційні ампули.

Дозування варіюється в залежності від статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, характеру терапевтичного показання або будь-яких супутніх видів лікування, і коливається від 0,01 мг до 1 г на добу за один або декілька прийомів.

30 Крім того, даний винахід також стосується комбінації сполуки формули (I) з протираковим агентом, вибраним з генотоксичних агентів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасом, інгібіторів кінази і антитіл, а також до фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації та їх використання при виготовленні лікарських засобів для застосування при лікуванні раку.

35 Переважно, даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором EGFR, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором MTOR/PI3K, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

40 У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором MEK, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

Переважно, даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором HER2, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

Переважно, даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором RAF, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

45 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором EGFR/HER2, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з таксаном, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

50 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується комбінації сполуки формули (I) з інгібітором протеасом, імуномодулятором або алкілюючим агентом, а також фармацевтичних композицій, які містять цей тип комбінації.

55 Комбінація сполуки формули (I) з протираковим агентом може вводитися одночасно або послідовно. Шляхом введення переважно є пероральний шлях, а відповідні фармацевтичні композиції можуть забезпечувати миттєве або уповільнене вивільнення активних інгредієнтів. Сполуки комбінації можуть бути введені, крім того, у вигляді двох окремих фармацевтичних композицій, кожна з яких містить один з активних інгредієнтів, або у вигляді єдиної фармацевтичної композиції, в якій активні інгредієнти знаходяться у суміші.

Сполуки за даним винаходом можуть також використовуватися у поєднанні з променевою терапією при лікуванні раку.

Нарешті, сполуки за даним винаходом можуть бути пов'язані з моноклональними антитілами або їх фрагментами, або пов'язані з каркасними білками, які можуть бути пов'язані чи ні з моноклональними антитілами.

Фрагменти антитіл слід розуміти як фрагменти типу Fv, ScFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, F(ab'), ScFv-Fc або діатіла, які зазвичай мають таку ж специфічність зв'язування, що і антитіло, від якого вони походять. Відповідно до даного винаходу, фрагменти антитіл за винаходом можуть бути отримані, виходячи з антитіл, способами, такими як перетравлювання ферментами, такими як пепсин або папаїн, і/або шляхом розщеплення дисульфідних містків хімічним відновленням. В іншому способі, фрагменти антитіл, що містяться в цьому винаході, можуть бути отримані за допомогою способів генетичної рекомбінації, також добре відомих фахівцям у даній галузі техніки, або шляхом синтезу пептидів за допомогою, наприклад, автоматичних синтезаторів пептидів, таких, які постачаються компанією Applied Biosystems, тощо.

Каркасні білки, які можуть бути пов'язаними або не пов'язаними з моноклональними антитілами, слід розуміти як такі, що означають білок, який містить або не містить укладку ланцюга імуноглобулінів і забезпечує здатність зв'язування, аналогічну до моноклонального антитіла. Фахівцям у даній галузі техніки відомо, як вибирати каркас білка. Зокрема, відомо, що для вибрання, наприклад, такий каркас повинен забезпечувати кілька функцій, таких як (Skerra A., J. Mol. Recogn, 2000, 13, 167-187): належну філогенетичну консервативність, надійну архітектуру з добре відомою тривимірною молекулярною організацією (такі як, наприклад, кристалографія або ЯМР), малий розмір, не мати або мати тільки низький ступінь посттрансляційних модифікацій, бути простим для отримання, експресії і очищення. Такий каркас білка може бути, але без обмеження, структурою, вибраною з групи, що включає в себе фібронектин і переважно десятий фібронектин III подібний домен (FNfn10), ліпокалін, антикалін (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), похідну білка Z від домену B стафілококового білка A, тіоредоксин A або будь-який білок з повторним доменом, таким як "анкіриновий повтор" (Kohl et al., PNAS, 2003, 100(4), 1700-1705), "повторний білок броненосця", "багатий на лейцин повтор" або "тетратрикопептидний повтор". Також можливо зазначити каркасні похідні від токсинів (таких як, наприклад, токсинів скорпіону, комах, рослин або молюсків) або інгібіторів білка нейрональної синтази оксиду азоту (PIN).

Наступні Приготування і Приклади ілюструють винахід, жодним чином не обмежуючи його. Загальні методики

Всі реагенти, отримані з комерційних джерел, були використані без додаткового очищення. Безводні розчинники були отримані з комерційних джерел і використовувалися без додаткового сушіння.

Флеш-хроматографію проводили з використанням системи ISCO CombiFlash Rf 200i зі змінними силікагелевими картриджами (RediSep®Rf Gold High Performance).

Тонкошарову хроматографію проводили на 5 × 10 см пластинах, покритих силікагелем типу Merck Type 60 F254.

Мікрохвильове нагрівання здійснювали за допомогою приладу Anton Parr MonoWave або CEM Discover®.

Очищення за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (BEPX) проводили за допомогою системи Armen Spot Liquid Chromatography з колонкою Gemini-NX® 10 мкм C18, 250 мм × 50 мм (внутр. діаметр), що працює при швидкості потоку 118 мл хв<sup>-1</sup> з УФ-детектуванням на діодній матриці (210-400 нм) з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів, якщо не зазначене інше.

Аналітична рідинна хроматографія з мас-спектрометрією (PX-MS): Сполуки за даним винаходом були охарактеризовані за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (BEPX-MS) з використанням системи Agilent HP1200 з квадрупольною PX/MS Agilent 6140, що функціонує в позитивному або негативному режимі іонізації шляхом електророзпилення іонів. Діапазон сканування молекулярної ваги становить від 100 до 1350. Паралельне УФ-детектування здійснювали при 210 нм і 254 нм. Зразки отримували у вигляді 1 мМ розчину в ACN або в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (1:1) з 5 мкл петельним інжектором. PXMS аналізи виконували на двох приладах, один з яких функціонував з лужними, а інший з кислотними елюентами.

Лужна PXMS: колонка Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50 мм × 3,00 мм (внутр. діаметр) при 23 °C, зі швидкістю потоку 1 мл хв<sup>-1</sup> з використанням 5 мМ бікарбонату амонію (розчинник А) і ацетонітрилу (розчинник В) з градієнтом, починаючи від 100 % розчинника А і закінчуючи 100 % розчинника В протягом різного/певного періоду часу.

Кислотна PXMS: колонка ZORBAX Eclipse, XDB-C18, 1,8 мкм, 50 мм × 4,6 мм (внутр. діаметр) при 40 °C, зі швидкістю потоку 1 мл хв<sup>-1</sup> з використанням 0,02 % об./об. водної

мурашиної кислоти (розчинник А) і 0,02 % об./об. мурашиної кислоти в ацетонітрилі (розчинник В) з градієнтом, починаючи від 100 % розчинника А і закінчуючи 100 % розчинника В протягом різного/певного періоду часу.

<sup>1</sup>H-ЯМР вимірювання проводили за допомогою спектрометра Bruker Avance III 500 МГц і спектрометра Bruker Avance III 400 МГц, з використанням DMSO-d<sub>6</sub> або CDCl<sub>3</sub> як розчинників. <sup>1</sup>H ЯМР дані представлені у вигляді значень дельта, наведених у частинах на мільйон (ч.н.м.), з використанням залишкового піку розчинника (2,50 ч.н.м. для DMSO-d<sub>6</sub> і 7,26 ч.н.м. для CDCl<sub>3</sub>) як внутрішнього стандарту. Структури поділу позначені як: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), квінт (квінтет), м (мультиплет), ушир. с (уширений синглет), дд (дублет дублетів), тд (триплет дублетів), дт (дублет триплетів), ддд (дублет дублета дублетів).

Поєднання газової хроматографії та мас-спектрометрії низької роздільної здатності проводили за допомогою газового хроматографа Agilent 6850 і мас-спектрометра Agilent 5975C з використанням колонки 15 м × 0,25 мм з 0,25 мкм HP-5MS покриттям і гелієм як газом-носієм. Іонне джерело: EI<sup>+</sup>, 70 eV, 230 °C, квадрупольне: 150 °C, інтерфейс: 300 °C.

Мас-спектрометрію високої роздільної здатності (HRMS) визначали за допомогою спектрометру Shimadzu IT-TOF, температура джерела іонів 200 °C, ESI +/- напруга іонізації: (+-) 4,5 кВ. Роздільна здатність мас-спектрометра мін. 10000.

Елементні аналізи проводили за допомогою Елементного аналізатора Thermo Flash EA 1112.

## ПЕРЕЛІК АБРЕВІАТУР

Абревіатура Назва

2-Me-ТГФ 2-метилтетрагідрофуран

Ac ацетил

Ad адамантил

AIBN 2-[(1-ціано-1-метилетил)азо]-2-метилпропаненітрил

AtaPhos біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II),

CuTC тіофен-2-карбоксилат міді(I)

DAST трифторид діетиламіносірки

dba дибензиліденацетон

ДХМ метиленхлорид

періодат Деса-Мартіна 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он

DIPA діізопропіламін

DIPEA діізопропілетиламін

DME 1,2-диметоксіетан

ДМФ диметилформамід

Dppf 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен

екв. еквівалент

Et етил

HMDS гексаметилдисілазан

<sup>i</sup>Pr ізопропіл

LDA літійдіізопропіламід

Me метил

MeCN ацетонітрил

NBS N-бромсукцинімід

<sup>n</sup>Bu н-бутил

NCS N-хлорсукцинімід

Ph феніл

PuBOP бензотриазол-1-ілокси(трипіролідін-1-іл)фосфоній

RT кімнатна температура

Selectfluor 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2,2,2]октан-біс (тетрафторборат)

SPhos 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл

TBAF фторид тетрабутиламонію

TBAOH гідроксид тетрабутиламонію

<sup>t</sup>Bu трет-бутил

<sup>t</sup>BuXPhos 2-ди(трет-бутилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл

TEA триетиламін

TFA трифтороцтова кислота

ТГФ тетрагідрофуран

TIPSCI триізопропілсиліл хлорид

Приготування 1a: 5-Бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин

Стадія А: 6-йодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он

До 2 л круглодонної колби, обладнаної механічною мішалкою, термометром і зворотним холодильником, завантажили розчин 433 мл оцтової кислоти, 13 мл сірчаної кислоти і 87 мл води. 69,3 г 3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону (0,46 моль), 51,9 г йодної кислоти (0,23 моль) і 104 г йоду (0,41 моль) додали до розчину при перемішуванні, який нагрівали до 60 °С протягом 1 години. Отриману суспензію охолодили до кімнатної температури, фільтрували, промили сумішшю оцтової кислоти і води (5:1), а потім діетиловим ефіром. Отриману бежеву кристалічну тверду речовину висушили на повітрі.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 12,57 (ушир. с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,65 (с, 1Н).

Стадія В: 4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

До 1 л круглодонної колби, обладнаної механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником і трубкою CaCl<sub>2</sub> завантажили 113 мл оксихлориду фосфору і 35 мл N,N-диметиланіліну (0,29 моль). 75,54 г 6-йодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону (0,27 моль) додавали до суміші порціями протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі 105 °С протягом 1 години. Отриману суспензію охолодили до 10 °С, фільтрували і промили гексаном. Неочищений продукт додали до крижаної води і перемішували протягом 10 хвилин, фільтрували, промили холодною водою, діетиловим ефіром і висушили на повітрі. Отримали кристалічну тверду речовину бежевого кольору.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8,89 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н).

Стадія С: 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

До 2 л круглодонної колби, обладнаної механічною мішалкою, термометром і барботером завантажили 600 мл ацетонітрилу. Додали 84,9 г 4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідину (0,29 моль), 50,9 г NBS (0,29 моль) і 8,5 мл комплексу діетилового ефіру тетрафторборонової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додатково до суміші додали 22,9 г (0,12 моль) NBS трьома порціями. Після охолодження суспензії до 0 °С і перемішування протягом ще 1 години осад фільтрували, промили ацетонітрилом і висушили на повітрі. Продукт отримали у вигляді бежевої кристалічної твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8,88 (с, 1Н).

Приготування 1b: 4-хлор-5,6-дийодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

Стадія А: 5,6-дийодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он

До добре перемішаної суспензії 61,3 г 3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону (396 ммоль), 92,4 г йодної кислоти (405 ммоль), 1 л оцтової кислоти, 200 мл води і 6 мл концентрованої сірчаної кислоти додали 203 г йоду (799 ммоль). Реакційну суміш нагріли до температури 110 °С і перемішували протягом 3 годин. Суспензію охолодили до кімнатної температури, потім додали 940 мл діетилового ефіру і перемішували додатково при 10 °С протягом 30 хвилин. Осад відфільтрували і промили 2:1 сумішшю діетилового ефіру і етанолу (100 мл), нарешті, діетиловим ефіром (3 × 250 мл) і висушили на повітрі для отримання продукту у вигляді рудувато-коричневого порошку.

Стадія В: 4-хлор-5,6-дийодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

До добре перемішаної суспензії 180 г 5,6-дийодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону (445 ммоль) у 2,5 мл оксихлориду фосфору додали 64 мл N,N-диметиланіліну. Реакційну суміш нагріли до температури 105 °С і перемішували протягом 1,5 години. Отриману суспензію охолодили до кімнатної температури і додали 1,5 л гексану і суміш перемішували ще протягом 20 хвилин. Осад відфільтрували, промили гексаном (3 × 500 мл) і водою (3 × 100 мл), потім висушили на повітрі для отримання продукту у вигляді сірої кристалічної твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8,88 (с, 1Н).

Приготування 1с: 4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

52,8 г 4-хлор-5,6-дийодо-тієно[2,3-*d*]піримідину (Приготування 1b) (125 ммоль) розчинили у 400 мл абс. ТГФ і охолодили до температури 0 °С. Додали 100 мл <sup>1</sup>BuMgCl (200 ммоль, 2 М у діетиловому ефірі) протягом 15 хвилин. Додали 50 мл води, потім розчин декантували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт обробили ультразвуком у суміші ацетонітрилу і води (3:1) і потім зібрали шляхом фільтрування.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8,95 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н).

Приготування 1d: 4-Хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

Стадія А: 6-Етил-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он

Суміш 701 г складного етилового ефіру 2-аміно-5-етилтіофен-3-карбонової кислоти (3,52 моль) і 2200 мл формаміду нагрівали до 200 °С і розчинники з нижньою температурою кипіння відігнали. Через 2 години додатково додали 250 мл формаміду і суміш перемішували при тій же температурі протягом ще однієї години, потім при кімнатній температурі протягом 16 годин.

Отриману суміш вилили у 7,5 л води і осад фільтрували, промили з використанням 1,5 л толуолу і 3 л води, потім висушили на повітрі для отримання продукту у вигляді коричневої кристалічної твердої речовини.

Стадія В: 6-Етил-5-йодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он

Суміш 301 г 6-етил-3Н-тієно[2,3-*g*]піримідин-4-ону, 847 г йоду, 1040 г сульфату срібла і 1,7 л етанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Отриманий осад фільтрували і промили етанолом (3 × 400 мл). Продукт елюювали з осаду на фільтрі за наступною методикою: осад на фільтрі перемішували з 800 мл N,N-диметилформаміду при 50 °С протягом 1 години, потім отриману суспензію фільтрували. Таку послідовність повторили 6 разів. Об'єднаний органічний шар випарили насухо для отримання продукту у вигляді рудувато-коричневої кристалічної твердої речовини.

Стадія С: 4-Хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

Суміш перемішаних 880 мл оксихлориду фосфору і 102 мл N, N-диметиланіліну нагрівали до 95 °С і швидко додали 220 г 6-етил-5-йодо-3Н-тієно[2,3-*g*]піримідин-4-ону (0,719 моль) при тій же температурі, а потім перемішували протягом ще 15 хвилин. Реакційну суміш охолодили до 80 °С і вилили на перемішувану суміш води (1 л), подрібненого льоду (2 кг) і ДХМ (700 мл). Отриману суміш перемішували протягом ще 30 хвилин, при цьому температуру підтримували нижче 20 °С. Фази виділили, неорганічний шар екстрагували ДХМ (100 мл) і органічний шар промили водою (100 мл). Об'єднаний органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску для отримання продукту у вигляді рудувато-коричневої кристалічної твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,79 (с, 1Н), 3,02 (к, 2Н), 1,39 (т, 3Н).

Приготування 1е: 6-Бром-4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

Стадія А: 6-Бром-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он

Суміш 60,1 г 3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону (0,395 моль), 605 мл оцтової кислоти і 24 мл бром (0,468 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш контролювали за допомогою РХ-МС. Додатково додавали бром трьома порціями (12 мл, 5 мл, 10 мл) доти, доки перетворення не перевищувало 95 %. Осад відфільтрували, промили оцтовою кислотою (3 × 50 мл), діетиловим ефіром (3 × 100 мл), а потім висушили на повітрі для отримання продукту у вигляді рудувато-коричневого порошку.

Стадія В: 6-Бром-5-йодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он

1 л концентрованої сірчаної кислоти охолоджували на крижаній бані і додавали 72,0 г йодиду калію (0,434 моль) порціями протягом 15 хвилин, а потім 32,4 г періодату натрію (0,151 моль) протягом періоду 10 хвилин. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім до суміші порціями додавали 80,0 г 6-бром-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідину-4-ону (0,346 моль) протягом 30 хвилин, при цьому підтримуючи внутрішню температуру від -21 °С до -19 °С. Реакційну суміш перемішували при -20 °С протягом 1,5 годин. До суспензії додали лід (3 кг) і потім осад відфільтрували, промили водою (3 × 500 мл) і нарешті діетиловим ефіром (3 × 200 мл), висушили на повітрі для отримання продукту у вигляді рудувато-коричневої кристалічної твердої речовини.

Стадія С: 6-Бром-4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

До добре перемішаної суспензії 116 г 6-бром-5-йодо-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону (0,324 моль) у 910 мл оксихлориду фосфору додали 41 мл N,N-диметиланіліну. Перемішувану реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 1,5 годин. Отриману суспензію охолодили до кімнатної температури, додали гексан (1100 мл) і суміш перемішували протягом ще 20 хвилин. Осад відфільтрували, промили гексаном (3 × 500 мл), водою (3 × 100 мл) і діізопропіловим ефіром (2 × 200 мл), нарешті висушили на повітрі для отримання Приготування 1е у вигляді порошку зеленого відтінку.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,95 (с, 1Н).

Приготування 2а: 5-Бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-*d*]піримідин

75,08 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідину (Приготування 1а) (200 ммоль), 53,63 г 2-(4-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (240 ммоль), 130 г карбонату цезію (400 ммоль), 2,245 г Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 ммоль) і 8,50 г <sup>1</sup>BuX-Phos (20 ммоль) помістили у 2 л колбу. Додали 600 мл ТГФ і 200 мл води, і потім суміш перемішували протягом ночі при 70 °С в атмосфері аргону. ТГФ випарили і потім продукт зібрали за допомогою фільтрації. Неочищений продукт обробили ультразвуком у 250 мл ацетонітрилу і знову фільтрували. Потім Приготування 2а кристалізували з EtOH/ТГФ (2:1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,02 (с, 1Н), 7,80-7,77 (м, 2Н), 7,47-7,43 (м, 2Н).

Приготування 2b: 5-Бром-4-хлор-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-*d*]піримідин

112,6 г (300 ммоль) 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a), 254,4 г (1200 ммоль) 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, 195,5 г (600 ммоль) карбонату цезію, 3,36 г (15 ммоль)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 12,74 г (30 ммоль)  $^t\text{BuX-Phos}$  помістили у 2 л колбу. Додали 1000 мл ТГФ і 400 мл води, і потім суміш перемішували протягом ночі при 70 °С в атмосфері аргону. ТГФ випарили і потім продукт зібрали за допомогою фільтрації. Неочищений продукт розчинили в ТГФ і потім додали целіт, і леткі компоненти випарили при зниженому тиску. Твердий залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші гептану/ $\text{EtOAc}$  як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,95 (с, 1H), 7,55 (т, 1H), 6,23 (дд, 1H).

Приготування 2с: 5-Бром-4-хлор-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин

112,6 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (300 ммоль), 93,14 г 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (480 ммоль), 215,0 г карбонату цезію (660 ммоль), 3,367 г  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15 ммоль) і 12,74 г  $^t\text{BuX-Phos}$  (20 ммоль) помістили в 2 л колбу. Додали 1000 мл ТГФ і 300 мл води, і потім суміш перемішували протягом 7 годин при 70 °С в атмосфері аргону. ТГФ випарили і потім продукт зібрали за допомогою фільтрації. Неочищений продукт обробили ультразвуком у 250 мл ацетонітрилу і знову фільтрували. Потім Приготування 2с кристалізували з  $\text{EtOH}$ /ТГФ (2:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,96 (с, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 6,86 (дд, 1H).

Приготування 2d: 5-Бром-4-хлор-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин

33,29 г 5-бром-4-хлор-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2с) (105,7 ммоль) і 16,90 г  $\text{NCS}$  (126,6 ммоль) помістили в 1 л колбу. Додали 400 мл ТГФ і 20 мл  $\text{TFA}$ , і суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували для отримання Приготування 2d.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,84 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 6,45 (д, 1H).

Приготування 2e: 5-Бром-4-хлор-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин

15,01 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (40 ммоль), 12,10 г 2-(4-фтор-3-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (44 ммоль), 32,58 г карбонату цезію (100 ммоль), 1,463 г  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2 мМ) помістили в 1 л колбу. Додали 150 мл ТГФ і 150 мл води, і потім суміш перемішували протягом ночі при 70 °С в атмосфері аргону. До реакційної суміші додали сольовий розчин і рН довели до 6 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ , а потім екстрагували ДХМ. Леткі речовини з органічної фази випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші гептану/ДХМ як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,94 (с, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 3,90 (с, 3H).

Приготування 2f: 4-Хлор-5-йодо-6-(проп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин

42,24 г 4-хлор-5,6-дйодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1b) (100 ммоль), 3,509 г  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  (5 ммоль) і 1,904 г  $\text{CuI}$  (10 ммоль) розчинили в 400 мл  $\text{DIPA}$ , потім пропін барботували через реакційну суміш, яку перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Після повного перетворення леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші гептану/ $\text{EtOAc}$  як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,92 (с, 1H), 2,25 (с, 3H).

Приготування 2g: 5-Бром-4-хлор-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин

9,39 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (25 ммоль), 9,00 г 2-(3,4-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (37,5 ммоль), 16,29 г карбонату цезію (50 ммоль), 912 мг  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,25 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 100 мл ТГФ і 50 мл води, і потім суміш перемішували протягом 2 годин при 70 °С в атмосфері аргону. ТГФ випарили і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і  $\text{MeOH}$  як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,06 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,60 (м, 1H).

Приготування 2h: 5-Бром-4-хлор-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин

9,39 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (25 ммоль), 9,00 г 2-(2,3-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (37,5 ммоль), 16,29 г карбонату цезію (50 ммоль), 912 мг  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,25 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 100 мл ТГФ і 50 мл води, і потім суміш перемішували протягом 2 годин при 70 °С в атмосфері аргону. ТГФ випарили і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за

допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 2h.

HRMS розраховано для  $C_{12}H_4BrClF_2N_2S$ : 359,8935, знайдено: 360,9013 (M+H).

Приготування 2i: 5-Бром-4-хлор-6-[4-(метоксиметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин

15,904 г (42,4 ммоль) 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a), 16,784 г (63,5 ммоль) 2-(4-метоксиметоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану, 1,798 г (4,2 ммоль)  $^tBuXPhos$ , 473 мг (2,1 ммоль)  $Pd(OAc)_2$  і 41,365 г (127 ммоль)  $Cs_2CO_3$  розчинили в 200 мл ТГФ і 200 мл  $H_2O$ . Суміш перемішували при 70 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили сольовим розчином, рН довели до 7 за допомогою 2 М HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 2i.

МС: (M+H) = 385,0, 387,0.

Якщо не зазначено інше, більшість сполук Приготувань 3aa-3br були отримані з використанням Загальних методик 3A, 3B і 3C, описаних нижче.

Загальна методика 3A:

Стадія A:

1,0 екв. етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3aa-(R)), 2,0 екв. відповідного спирту і 2,0 екв. трифенілфосфіну розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), а потім додали 2,0 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту. Після досягнення відповідного перетворення леткі речовини видалили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/EtOAc як елюентів.

Стадія B:

Отриманий проміжний продукт розчинили в етанолі (0,5 М для продукту Стадії A), потім додали розчин етоксиду натрію (1,0 М в етанолі) (2-5 моль %). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Додавали додатковий розчин етоксиду натрію, якщо перетворення не було завершено. Суміш концентрували до половини її об'єму, а потім додали воду і сольовий розчин, і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску, потім залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/EtOAc як елюентів або інших розчинників, якщо зазначено.

Загальна методика 3B: (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5205-5208).

Стадія A:

До перемішуваної суміші 1,0 екв. відповідного карбальдегіду і 1,25 екв. етилхлорацетату в ТГФ (1,0 М для карбальдегіду) при -78 °C додали по краплях 1,25 екв. розчину біс(триметилсиліламіду) (1,0 М в ТГФ). Після додавання суміш залишили для досягнення кімнатної температури. Коли реакція досягла відповідного перетворення до оксирану, суміш гасили насиченим  $NH_4Cl$ , шари виділили, водний шар екстрагували  $Et_2O$ , об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували.

Стадія B:

Неочищений оксиран розчинили в ТГФ або EtOAc (1,0 М) і перенесли в посудину для гідрування, додали 5 моль %  $Pd(OH)_2$  і суміш гідрували при 3-4,5 барах тиску водню. У випадку низького перетворення до суміші додали крижану оцтову кислоту і  $Pd(OH)_2$  і продовжили гідрування. При досягненні відповідного відновлення, суміш фільтрували через шар целіту, фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/EtOAc як елюентів (або інших розчинників, якщо зазначено).

Загальна методика 3C:

Стадія A:

До перемішуваної суміші води/трет-бутанолу (1:1, 0,2 М для похідної коричної кислоти) додали 1,0 екв. метан сульфаніламіду, 1 г/ммоль AD-Mix- $\alpha$  і 1,0 екв. похідної коричної кислоти при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення, а потім суміш охолодили до 0-5 °C і додали невеликими порціями 2,5 екв. метабісульфіту натрію, потім перемішування продовжували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ/метанолу як елюентів для отримання відповідної дигідрокси-сполуки.

Стадія B:



Розчин дигідрокси сполуки в дихлорметані/трифтороцтовому ангідриді (4:1, 0,25 М) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчинили в метанолі (~0,25 М), додали 5 моль % Pd/C (10 м/м %), а потім суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі під атмосферним тиском водню. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гексану/хлороформу як елюентів або інших розчинників, якщо зазначено.

Приготування 3аа-(рац.): Етил-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

Стадія А: [2-(Бромметил)феніл]ацетат

60,07 г 2-метилфеніл ацетату (400 ммоль) і 106,8 г NBS (600 ммоль) помістили в 1 л колбу. Додали 500 мл циклогексану і потім при інтенсивному перемішуванні додавали 3,284 г AIBN (20 ммоль) протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при 80 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення, потім охолодили до кімнатної температури. Осад фільтрували і промили циклогексаном. Маточний розчин концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт використовували на Стадії В без подальшого очищення.

Стадія В: Етил-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

23,10 г безводного LiCl (545 ммоль) і 65,36 г безводного ZnCl<sub>2</sub> (479,6 ммоль) помістили в 2 л колбу і потім сушили при 160 °С при 0,1 мм рт. ст. протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури в атмосфері аргону, додали 26,49 г магнієвих стружок (1090 ммоль) і 1 л сухого попередньо охолодженого (0 °С) ТГФ. Отриману суміш занурили в крижану баню і потім перемішували протягом 30 хвилин.

100 г [2-(бромметил)феніл]-ацетату, неочищеного продукту Стадії А, (~436 ммоль) розчинили в 120 мл сухого ТГФ і додавали до попередньо охолоджених неорганічних речовин протягом 15 хвилин. Після додавання реагенту отриману суміш перемішували протягом 45 хвилин, підтримуючи температуру між 0-5 °С. До суміші додавали 64,82 мл етил-2-оксоацетату (654 ммоль, 50 % в толуолі) протягом 5 хвилин і отриману суміш перемішували протягом ще 15 хвилин.

Решту неорганічних речовин видалили з суміші шляхом фільтрації і потім до фільтрату додали 500 мл MeOH. Цю суміш перемішували доти, доки не завершилася міграція внутрішньомолекулярної ацетильної групи з фенольного кисню до алкільного кисню. До суміші додали 30 мл оцтової кислоти і потім леткі речовини випарили при зниженому тиску. До залишку додали 350 мл води і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином, а потім висушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарили при зниженому тиску. До залишку додали 100 мл гексану і його перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Утворені кристали білого кольору зібрали за допомогою фільтрації і промили гексаном для отримання Приготування 3аа-(рац.).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (с, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,71 (т, 1H), 5,10 (дд, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,06 (дд, 1H), 2,94 (дд, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,09 (т, 3H).

Приготування 3аа-(S): Етил-(2S)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

і

Приготування 3аа-(R): Етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

Енантіомери Приготування 3аа-(рац.) виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: OD; елюенти: гептан/EtOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3аа-(S) з 99,8 % ee і енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3аа-(R) з 99,9 % ee.

Приготування 3аб-(R): Етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

Стадія А: Етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

103,3 г етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3аа-(R)) (409 ммоль) розчинили в 280 мл 3,4-дигідро-2H-пірану. Додали 300 мг моногідрату паратолуолсульфонової кислоти і суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім її розбавили 1 л етилацетату, промили 200 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, потім 200 мл води. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Потім суміш очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/EtOAc.

Стадія В: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

137,57 г етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (409 ммоль) розчинили в 600 мл етанолу, потім додали 20 мл розчину етоксиду натрію (1,0 М в етанолі) і перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували до половини її об'єму, а потім додали 300 мл води і 300 мл сольового розчину, і

суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Енاتیомерну чистоту вихідного матеріалу зберегли.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 суміш діастереомерів) δ 7,16 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,87 (т, 1H), 5,51/5,47 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,04/4,02 (кв, 2H), 3,73/3,56 (м, 2H), 3,06/3,04/2,74/2,71 (дд, 2H), 1,95/1,64 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,65/1,50 (м, 2H), 1,12/1,10 (т, 3H).

Приготування 3ab-(S): Етил-(2S)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

Стадія А: Етил-(2S)-2-ацетокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

103,3 г етил-(2S)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3aa-(S)) (409 ммоль) розчинили в 280 мл 3,4-дигідро-2H-пірану. Додали 300 мг моногідрату паратолуолсульфонової кислоти і суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім її розбавили 1 л етилацетату, промили 200 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, потім 200 мл води. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Потім суміш очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/EtOAc.

Стадія В: Етил-(2S)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

137,57 г етил-(2S)-2-ацетокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (409 ммоль) розчинили в 600 мл етанолу, потім додали 20 мл розчину етоксиду натрію (1,0 М в етанолі) і перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували до половини її об'єму, а потім додали 300 мл води і 300 мл сольового розчину, і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Енاتیомерну чистоту вихідного матеріалу зберегли

HRMS: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 294,1467, знайдено: 317,1349 і 317,1343 (M+Na).

Приготування 3ac: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3А і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приготування 3ac. Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії з використанням ДХМ/метанолу.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,64 (дд, 2H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,89 (т, 1H), 5,46 (д, 1H), 5,27 (дд, 2H), 4,29 (дкв, 1H), 4,00 (кв, 2H), 3,09 (дд, 1H), 2,79 (дд, 1H), 1,08 (т, 3H).

Приготування 3ad: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

і

Приготування 3bi: Етил-(2S)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3В і 2-метоксибензальдегід як відповідний карбальдегід, отримали складний ефір молочної кислоти у рацемічній формі.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (дт, 1H), 7,12 (дд, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 5,26 (дд, 1H), 4,14 (дкв, 2H), 3,24 (дд, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,19 (т, 3H).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії; Колонка: AD, елюент: 2-PrOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3ad з 99,8 % ee і енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3bi з 97,8 % ee.

Приготування 3ae: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3А і (4-метоксифеніл)метанол як відповідний спирт, отримали Приготування 3ae.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (д, 2H), 7,21 (дт, 1H), 7,15 (дд, 1H), 6,92-6,88 (м, 4H), 5,29 (дд, 1H), 5,05 (д, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,12 (дкв, 2H), 3,31 (дд, 1H), 3,04 (дд, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,16 (т, 3H).

Приготування 3af: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

і

Приготування 3bj: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3А і тетрагідрофуран-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали суміш діастереоізомерів складних ефірів молочної кислоти. Діастереоізомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: IC, елюенти: гептан/EtOH; діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3af з 99,6 % de.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,24 (м, 2H), 6,92 (дт, 1H), 6,87 (д, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 4,20 (дкв, 2H), 4,04 (дд, 1H), 3,99-3,93 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,17 (дд, 1H), 3,00 (дд, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,25 (т, 3H).

Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3bj з 99,5 % de.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,15 (м, 2H), 6,91 (дт, 1H), 6,86 (д, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 4,18 (дкв, 2H), 4,06-3,97 (м, 3H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,35 (д, 1H), 3,18 (дд, 1H), 3,00 (дд, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,24 (т, 3H).

Приготування 3аg: Метил-(2R)-2-гідрокси-3-фенілпропаноат

5 1,66 г (2R)-2-гідрокси-3-феніл-пропанової кислоти (10 ммоль) розчинили в 30 мл сухого метанолу і перемішували у присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, до залишку додали 50 мл EtOAc і промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином. Органічну фазу висушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарили при зниженому тиску для отримання Приготування 3аg.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,21 (м, 5H), 4,46 (кв, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,14 (дд, 1H), 2,98 (дд, 1H), 2,77 (д, 1H).

Приготування 3аh: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

15 Використовуючи Загальну методику 3А і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приготування 3аh.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,89 (дт, 1H), 5,52 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 5,13 (д, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 4,04 (дкв, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,11 (дд, 1H), 2,83 (дд, 1H), 1,10 (т, 3H).

20 Приготування 3ai: Метил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(трифторметокси)феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-[2-(трифторметокси)феніл]проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ai з 99,4 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,33 (м, 1H), 7,34-7,16 (м, 3H), 4,46 (ддд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,22 (дд, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,75 (д, 1H).

25 Приготування 3aj: Метил-(2R)-3-[2-(дифторметокси)феніл]-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-[2-(дифторметокси)феніл]проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3aj з 99,9 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (дд, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,53 (т, 1H), 4,46 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,21 (дд, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,68 (ушир. с, 1H).

30 Приготування 3ак: Метил-(2R)-3-(3-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-(3-фторфеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ак з 98,6 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,24 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,97-6,92 (м, 2H), 4,46 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,13 (дд, 1H), 2,96 (дд, 1H), 2,64 (ушир. с, 1H).

35 Приготування 3al: Метил-(2R)-2-гідрокси-3-(3-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-(3-метоксифеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3al з 97,3 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (т, 1H), 6,83-6,77 (м, 3H), 4,48 (дд, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,12 (дд, 1H), 2,96 (дд, 1H), 2,33 (ушир. с, 1H).

40 Приготування 3ам: Метил-(2R)-3-(2,3-дифторфеніл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-(2,3-дифторфеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ам з 96,9 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-6,93 (м, 3H), 4,48 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,20 (дд, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,73 (ушир. с, 1H).

45 Приготування 3ап: Метил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(трифторметил)феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-[2-(трифторметил)феніл]проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ап з 99,6 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (д, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,37 (т, 1H), 4,43 (дд, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,40 (дд, 1H), 3,01 (дд, 1H), 2,70 (ушир. с, 1H).

50 Приготування 3ао: Метил-(2R)-2-гідрокси-3-(о-толіл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-(о-толіл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ао з 99,3 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20-7,14 (м, 4H), 4,44 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,18 (дд, 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,59 (ушир. с, 1H), 2,37 (с, 3H).

55 Приготування 3ар: Метил-(2R)-2-гідрокси-3-(м-толіл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і метил-(2E)-3-(м-толіл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ар з 96,7 % ee.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (т, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,02 (д, 1H), 4,46 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,11 (дд, 1H), 2,94 (дд, 1H), 2,54 (ушир. с, 1H), 2,35 (с, 3H).

60 Приготування 3аq: Етил-(2R)-3-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-(3-фтор-2-метоксифеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3аg з 99,9 % ee.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04-6,03 (м, 3Н), 4,44 (д, 1Н), 4,23 (дкв, 2Н), 3,96 (д, 3Н), 3,17 (дд, 1Н), 3,02 (дд, 1Н), 1,27 (т, 3Н).

5 Приготування 3аg: Етил-(2R)-3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-(5-фтор-2-метоксифеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3аg з 99,9 % ee.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,95-6,90 (м, 2Н), 6,81-6,78 (м, 1Н), 4,47 (кв, 1Н), 4,22 (дкв, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 3,14 (дд, 1Н), 2,97 (дд, 1Н), 1,28 (т, 3Н).

10 Приготування 3ас: Етил-(2R)-3-(4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ас з 99,9 % ee.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (т, 1Н), 6,61-6,57 (м, 2Н), 4,42 (кв, 1Н), 4,19 (дкв, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 3,07 (дд, 1Н), 2,96 (дд, 1Н), 2,80 (д, 1Н), 1,25 (т, 3Н).

15 Приготування 3ат: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метокси-5-метилфеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ат з 99,9 % ee.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (дд, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 6,78 (д, 1Н), 4,47 (дд, 1Н), 4,21 (дкв, 2Н), 3,79 (с, 3Н), 3,14 (дд, 1Н), 2,98 (дд, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 1,27 (т, 3Н).

20 Приготування 3ау: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метокси-3-метилфеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-(2-метокси-3-метилфеніл)проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ау з 99,8 % ee.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10-7,03 (м, 2Н), 6,97 (т, 1Н), 4,45 (кв, 1Н), 4,21 (дкв, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 3,16 (дд, 1Н), 3,01 (д, 1Н), 2,31 (с, 3Н), 1,25 (т, 3Н).

25 Приготування 3ав: Етил-(2R)-3-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)феніл]-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)феніл]проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3ав з 99,8 % ee.

30 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (ушир. с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,24 (т, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 7,01 (т, 1Н), 4,51 (кв, 1Н), 4,27 (кв, 2Н), 3,34 (ушир. с, 1Н), 3,25 (дд, 1Н), 3,01 (дд, 1Н), 1,52 (с, 9Н), 1,35 (т, 3Н).

Приготування 3аw: Етил-(2R)-3-[2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]феніл]-2-гідроксипропаноат

35 Використовуючи Загальну методику 3С і етил-(2Е)-3-[2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]феніл]проп-2-еноат як відповідну похідну коричної кислоти, отримали Приготування 3аw з 98,8 % ee.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (м, 1Н), 5,63 (ушир. с, 1Н), 4,44-4,35 (м, 3Н), 4,26 (кв, 2Н), 3,21 (дд, 1Н), 3,10 (дд, 1Н), 1,45 (с, 9Н), 1,32 (т, 3Н).

40 Приготування 3ах: Етил-(2S)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)феніл]пропаноат і

Приготування 3ау: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)феніл]пропаноат

Стадія А: 1-Метил-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)бензол

45 До розчину 2,357 мл 2-метилбензолтіол (20 ммоль) в 30 мл сухого ДМФ, додали 8,292 г карбонату калію (40 ммоль). Після 5 хвилин перемішування додавали 3,168 мл 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (28 ммоль) протягом 5 хвилин. Отриману суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/EtOAc як елюентів.

50 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (дд, 1Н), 7,24-7,13 (м, 3Н), 3,40 (кв, 2Н), 2,48 (с, 3Н).

Стадія В: 1-(Бромметил)-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)бензол

55 3,100 г 1-метил-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)бензолу (15 ммоль) і 4,005 г NBS (22,50 ммоль) помістили в 25 мл колбу. Додали 10 мл CCl<sub>4</sub> і потім додавали 49,2 мг AIBN протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при 80 °С протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури; осад фільтрували і промили гексаном. Маточний розчин концентрували і використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія С: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)феніл]пропаноат

60 632 мг безводного LiCl (14,90 ммоль) і 1,787 г безводного ZnCl<sub>2</sub> (13,11 ммоль) помістили у 250 мл колбу і потім висушили при 160 °С при 0,1 мм рт. ст. протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури в атмосфері аргону додали 725 мг магнієвих стружок

(29,81 ммоль) і 80 мл сухого, попередньо охолодженого (0 °C) ТГФ. Отриману суміш занурили у крижану баню, а потім 3,400 г 1-(бромметил)-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)бензолу (~11,92 ммоль, зі Стадії В), розчиненого в 20 мл сухого ТГФ, додавали до попередньо охолоджених неорганічних речовин протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при температурі між 0-5 °C. До підготовленої цинкової органічної сполуки додавали 3,546 мл етил-2-оксоацетату (3,652 ммоль, 50 % в толуолі) протягом 5 хвилин і потім перемішували протягом 15 хвилин. Решту неорганічних речовин видалили із суміші шляхом фільтрації, і після додавання насиченого  $\text{NH}_4\text{Cl}$  суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу висушили над  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/етилацетату як елюентів для отримання відповідного складного ефіру молочної кислоти в рацемічній формі.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (дд, 1H), 7,33-7,23 (м, 3H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 2H), 3,46-3,39 (м, 3H), 3,21 (дд, 1H), 2,78 (д, 1H), 1,29 (т, 1H).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: AS-V, елюенти гептан/2-PrOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3ах з 99,6 % ee і енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3ау з 99,5 % ee.

Приготування 3аз: Етил-(2S)-3-(2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат

i

Приготування 3ба: Етил-(2R)-3-(2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3В і 2-фторбензальдегід як відповідний карб альдегід, отримали складний ефір молочної кислоти в рацемічній формі.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,34-7,22 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 5,60 (д, 1H), 4,23 (дд, 1H), 4,05 (кв, 2H), 2,99 (дд, 1H), 2,86 (дд, 1H), 1,12 (т, 3H).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: AS-V, елюенти: гептан/2-BuOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3аз з 99,8 % ee і енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3ба з 99,4 % ee.

Приготування 3bb: Етил-3-(бензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3В і бензофуран-7-карбальдегід як відповідний карбальдегід, отримали Приготування 3bb. Під час відновлення також спостерігали насичення фуранового фрагменту, таким чином гідрогеноліз зупинили у той момент, коли бажаний продукт був присутнім у суміші з найвищою концентрацією. Продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ/ $\text{EtOAc}$  як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,98 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 5,63 (д, 1H), 4,40 (дд, 1H), 4,02 (кв, 2H), 3,25 (дд, 1H), 3,09 (дд, 1H), 1,07 (т, 3H).

Приготування 3bc: Етил-3-(бензофуран-4-іл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3В і бензофуран-4-карбальдегід як відповідний карбальдегід, отримали Приготування 3bc.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,85 (дд, 1H), 4,53 (дд, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,37 (дд, 1H), 3,21 (дд, 1H), 2,80 (ушир. с, 1H), 1,24 (т, 3H).

Приготування 3bd: Етил-(2R)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат

i

Приготування 3be: Етил-(2S)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3В і бензофуран-7-карбальдегід як відповідний карбальдегід і застосовуючи більш тривалий час реакції на Стадії В, отримали частково насичений складний ефір молочної кислоти як основний продукт у рацемічній формі, який очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ/ $\text{EtOAc}$  як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,07 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,72 (т, 1H), 5,49 (д, 1H), 4,50 (м, 2H), 4,23 (м, 1H), 4,04 (кв, 2H), 3,15 (т, 2H), 2,88 (дд, 1H), 2,71 (дд, 1H), 1,12 (т, 3H).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: OJ-H, елюенти: гептан/1-PrOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3bd з 99,6 % ee і енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3be з 92,4 % ee.

Приготування 3bf: Етил-(2R)-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]-2-гідроксипропаноат

Стадія А: 4-Фтор-2-(метоксиметокси)бензальдегід

До розчину 1,242 г 4-фтор-2-гідроксибензальдегіду (8,86 ммоль) в 10 мл сухого ацетону додали 2,444 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17,7 ммоль) і 1,01 мл хлорметил-метилового ефіру (13,3 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили етилацетатом і екстрагували водою і сольовим розчином. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання 4-фтор-2-(метоксиметокси)бензальдегіду.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (с, 1H), 7,87 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,78 (дт, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,53 (с, 3H).

Стадія В: Етил-(2R)-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]-2-гідроксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 3В і 4-фтор-2-(метоксиметокси)бензальдегід як відповідний карбальдегід, отримали бажаний складний ефір молочної кислоти в рацемічній формі. Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: AS-V, елюенти: гептан/етанол; енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3bf з 96,6 % ee.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  7,16 (дд, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,73 (м, 1H), 5,52 (ушир. с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,22 (ушир. м, 1H), 4,03 (кв, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,94 (дд, 1H), 2,77 (дд, 1H), 1,10 (т, 3H).

Приготування 3bg: Етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-гідроксипропаноат

і

Приготування 3bh: Етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-гідроксипропаноат (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5205-5208).

1,3-бензодіоксол-4-карбальдегід піддали реакції згідно із Загальною методикою В, за винятком того, що на Стадії А після утворення оксирану, водну обробку повністю опустили, і розчин безпосередньо використовували далі на Стадії В для отримання сполуки, зазначеної у заголовку, в рацемічній формі.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  6,78 (дд, 1H), 6,74 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 5,96 (д, 2H), 5,59 (д, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,05 (кв, 2H), 2,91 (дд, 1H), 2,76 (дд, 1H), 1,13 (т, 3H).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: AS-V, елюенти: гептан/1-BuOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3bg з 99,4 % ee і енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3bh з 99,8 % ee.

Приготування 3bk: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноат

і

Приготування 3bo: Етил-(2S)-2-гідрокси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3А, виходячи з етил-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3aa-(рац.)) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл) етанолу як відповідного спирту, отримали складний ефір молочної кислоти в рацемічній формі.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,17 (м, 1H), 7,10 (дм, 1H), 6,94 (дм, 1H), 6,83 (м, 1H), 5,4 (д, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,06 (т, 2H), 4,02 (м, 2H), 2,97 (дд, 1H), 2,71 (дд, 1H), 2,69 (т, 2H), 2,49 (ушир. с, 4H), 2,30 (ушир. с, 4H), 2,13 (с, 3H), 1,11 (т, 3H).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: ОД, елюенти: гептан/1-PrOH; енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 3bk з 99,8 % ee та енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 3bo з 99,6 % ee.

Приготування 3bl: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

Стадія А: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

До розчину 13,633 г етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3aa-(R)) (54 ммоль) у 200 мл сухого етанолу 30 мл додали розчин етоксиду натрію (1,0 М) і перемішували при кімнатній температурі. При необхідності, додавання розчину етоксиду натрію повторювали доти, доки розщеплення ацетильної групи не завершилося. Суміш розбавили 600 мл води і її екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску. Отриманий матеріал використовували у наступній стадії без очищення.

Стадія В: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

До розчину 9,18 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (43,7 ммоль) в 130 мл сухого ДМФ, додали 6,040 г карбонату калію (43,7 ммоль). Після 5 хвилин перемішування додавали 7,7 мл 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (48 ммоль) протягом 5 хвилин. Отриману суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш екстрагували сольовим розчином/ $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску. Продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану/ $\text{EtOAc}$  як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,23 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,95 (т, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,75 (кв, 2H), 4,22 (м, 1H), 4,02 (кв, 2H), 3,00 (дд, 1H), 2,76 (дд, 1H), 1,09 (т, 3H).

Приготування 3bm: Етил-(2S)-2-гідрокси-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику 3А, виходячи з етил-(2S)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3aa-(S)) і [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанолу як відповідного спирту, отримали Приготування 3bm.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,24 (м, 2H), 6,92 (дт, 1H), 6,87 (д, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 4,20 (дкв, 2H), 4,04 (дд, 1H), 3,99-3,93 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,17 (дд, 1H), 3,00 (дд, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,25 (т, 3H).

Приготування 3bp: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2-піридилметокси)феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методика 3A і 2-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приготування 3bp.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (дм, 1H), 7,85 (тд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,35 (ддд, 1H), 7,19 (тд, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,88 (тд, 1H), 5,52 (д, 1H), 5,21 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,09 (дд, 1H), 2,83 (дд, 1H), 1,09 (т, 3H).

Приготування 3bp: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[[2-(2,2,2-трифторетил)піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноат

10,1 г (40 ммоль) Приготування 3aa-(R), 10,8 г (60 ммоль) Приготування 9du і 15,7 г PPh<sub>3</sub> (60 ммоль) розчинили в 120 мл сухого толуолу, а потім додали 13,8 г (60 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в 50 мл діоксану і води 1:1 і додали 4,0 г LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. 688 мг цього проміжного продукту розчинили в 10 мл етанолу і додали 0,3 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Суміш перемішували при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували конц. розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 3bp.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 373,2.

Приготування 3bq: Етил-(2R)-3-[2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]-2-гідроксипропаноат

3,98 г (15,8 ммоль) етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату, 4,84 г (23,7 ммоль) Приготування 9eq і 6,22 г (23,7 ммоль) PPh<sub>3</sub> розчинили в 17 мл абс. толуолу і додали по краплях 10,8 мл 40 % (23,7 ммоль) DEAD (у толуолі). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. МС: (M+H)<sup>+</sup> = 369,0. Потім суміш розчинили в 50 мл етанолу і додали 4 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш нейтралізували конц. розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 3bq.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 397,0.

Приготування 3br: (2R)-2-гідрокси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

37,84 г (150 ммоль) етил-(2R)-2-ацетокси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 3aa-(R)), 48,65 г (225 ммоль) [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанолу (Приготування 9bp) і 59,01 г (225 ммоль) трифенілфосфіну розчинили в 160 мл абс. толуолу, потім додали 102,47 мл (225 ммоль) діетилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Потім додали 400 мл Et<sub>2</sub>O, суміш обробили ультразвуком і фільтрували (для видалення PPh<sub>3</sub>). Et<sub>2</sub>O видалили у вакуумі. Залишок розчинили в 130 мл ТГФ, а потім додали 30 г NaOH в 130 мл H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі тих пір, поки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 2 М HCl, ТГФ видалили у вакуумі. Додали 300 мл дихлорметану і осад фільтрували, промили холодною H<sub>2</sub>O і ДХМ висушили у вакуумі для отримання Приготування 3br.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,88 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 7,06 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,88 (т, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,81 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (дд, 1H), 2,44 (дд, 1H).

Приготування 3bs: Етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримидин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

51,7 г (136 ммоль) Приготування 3br розчинили в 520 мл етанолу, потім додали 20 мл конц.  $H_2SO_4$ . Суміш перемішували при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою, нейтралізували конц. розчином  $NaHCO_3$  і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 3bs.

HRMS: розраховано для  $C_{23}H_{24}N_2O_5$ : 408,1685, знайдено: 409,1757 (M+H).

Приготування 4a: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримидин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

48,45 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2a) (141 ммоль), 45,63 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (155 ммоль) і 137,8 г  $Cs_2CO_3$  (423 ммоль) помістили в 2 л колбу. Додали 1,4 л трет-бутанолу і суміш перемішували при 70 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Приблизно 1 л розчинника випарили при зниженому тиску, потім розбавили водою, pH довели до 8 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4a у вигляді суміші діастереоізомерів.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 8,67/8,66 (с, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,43 (дм, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,08/7,06 (дм, 1H), 6,89 (м, 1H), 5,87/5,70 (дд, 1H), 5,60/5,55 (м, 1H), 4,23-4,08 (м, 2H), 3,80-3,48 (м, 2H), 3,52/3,49 (дд, 1H), 3,19/3,17 (дд, 1H), 2,09-1,49 (м, 6H), 1,15/1,10 (т, 3H).

HRMS розраховано для  $C_{28}H_{26}BrFN_2O_5S$ : 600,0730, знайдено: 601,0809/601,0798 (M+H).

Приготування 4b: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримидин-4-іл]окси-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноат

1,718 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2a) (5,00 ммоль), 1,512 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноату (Приготування 3ac) (5,00 ммоль) і 5,700 г  $Cs_2CO_3$  (17,5 ммоль) помістили в 50 мл колбу. Додали 15 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 70 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили водою, pH довели до 6-7 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4b.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 609,0.

Приготування 4c: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримидин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

50,03 г 5-бром-4-хлор-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2b) (150 ммоль), 44,15 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (150 ммоль) і 146,6 г  $Cs_2CO_3$  (450 ммоль) помістили в 2 л колбу. Додали 1,5 л трет-бутанолу і суміш перемішували при 70 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Приблизно 1 л розчинника випарили і потім суміш розбавили ДХМ і водою, pH довели до 8 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4c у вигляді суміші діастереоізомерів.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 8,63/8,62 (с, 1H), 7,44 (дм, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,19 (тм, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,17 (м, 1H), 5,80/5,68 (дд, 1H), 5,61/5,55 (т, 1H), 4,14 (м, 2H), 3,78-3,40 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,68-1,37 (м, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,14/1,11 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $C_{26}H_{24}BrFN_2O_6S$ : 590,0522, знайдено: 591,0599 (M+H).

Приготування 4d: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримидин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

36,87 г 5-бром-4-хлор-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2c) (117 ммоль), 37,83 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (129 ммоль) і 98,00 г  $Cs_2CO_3$  (300 ммоль) помістили в 1 л колбу. Додали 400 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили ДХМ і сольовим розчином, а



потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування 4d у вигляді суміші діастереоізомерів.

5      МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 609,0$ .

Приготування 4e: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

0,631 г 5-бром-4-хлор-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2c) (2,00 ммоль), 0,673 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (3,00 ммоль) і 10      0,195 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,00 ммоль) помістили в 25 мл колбу. Додали 10 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили ДХМ і сольовим розчином, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування 4e.

15       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,60 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,22 (тд, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,86 (тд, 1H), 6,77 (дд, 1H), 5,64 (дд, 1H), 4,10 (д, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,87 (дд, 1H), 3,24 (дд, 1H), 1,10 (т, 3H).

20      Приготування 4f: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноат

6,05 г 5-бром-4-хлор-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2d) (17,3 ммоль), 6,28 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3ae) (19,0 ммоль) і 19,7 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (60,5 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 60 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду, потім суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням Приготування 4f.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 643,0$ .

30      Приготування 4g: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

0,315 г 5-бром-4-хлор-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2d) (0,90 ммоль), 0,267 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3af) (0,90 ммоль) і 0,977 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,00 ммоль) помістили в 25 мл колбу. Додали 5 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при  $65^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду, рН довели до 8 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ , потім екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування 4g.

40      МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 607,0$ .

Приготування 4h: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

24,00 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2e) (64,0 ммоль), 22,69 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (77,0 ммоль) і 62,8 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (63,0 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 150 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при  $70^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду, потім суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування 4h у вигляді суміші діастереоізомерів.

50      МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 631,0$ .

Приготування 4i: Метил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноат

5,00 г 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (15,4 ммоль), 3,47 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-феніл-пропаноату (Приготування 3ag) (19,3 ммоль) і 6,28 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (19,3 ммоль) помістили в 50 мл колбу. Додали 15 мл  $\text{DMCO}$  і суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш вилили на лід, рН довели до 4 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$  і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому

тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4i.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,48 (с, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,23 (м, 1H), 5,75 (дд, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 2,93 (д, 2H), 1,33 (т, 3H).

5 Приготування 4j: Етил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

3,25 г 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (10,0 ммоль), 3,24 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (11,0 ммоль) і 9,77 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30,0 ммоль) помістили в 100 мл колбу. Додали 50 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 70 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин, потім суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4j у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 583,0.

Приготування 4k: Етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

0,669 г 4-хлор-5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2f) (2,00 ммоль), 0,673 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (3,00 ммоль) і 1,955 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,00 ммоль) помістили в 25 мл колбу. Додали 10 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4k.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,23 (дд, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 5,78 (дд, 1H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,49 (дд, 1H), 3,39 (дд, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,18 (т, 3H).

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 523,0.

30 Приготування 4l: Етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

8,92 г 4-хлор-5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2f) (26,7 ммоль), 8,83 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (30,0 ммоль) і 29,3 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90,0 ммоль) помістили в 500 мл колбу. Додали 300 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 65 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин, потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4l у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 593,0

Приготування 4m: 2-(6-Етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропанова кислота

45 500 мг (2R)-2-гідрокси-3-феніл-пропанової кислоти (2,77 ммоль) розчинили в 3 мл сухого ДМФ, потім додали 133 мг гідриду натрію (3,32 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) і суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Суміш по краплях додавали до розчину в ДМФ (5 мл) 650 мг 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (2,00 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Потім додали 2,5 мл 10 %-ного розчину NaOH і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Суміш розбавили водою і промили Et<sub>2</sub>O. Водну фазу підкислили, жовтий осад відфільтрували і сушили для отримання Приготування 4m.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,29 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 5,62 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 3,29 (дд, 1H), 2,91 (кв, 2H), 1,26 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 453,9848, знайдено: 454,9918 (M+H).

55 Приготування 4n: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

60 687 мг 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2a) (2,00 ммоль), 673 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (3,00 ммоль) і 1,955 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,00 ммоль) помістили в 25 мл колбу. Додали 10 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого

перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4п.

5 MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 531,0$ .

Приготування 4о: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

10 6,0 г 5-бром-4-хлор-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2g) (16 0,59 ммоль), 5,97 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (18,25 ммоль) і 18,93 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (58,1 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 100 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Приблизно 50 мл розчинника випарили при зниженому тиску, потім розбавили водою, pH довели до 8 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4о у вигляді суміші діастереоізомерів.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,69 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,90 (т, 1H), 5,82/5,70 (дд, 1H), 5,62/5,56 (т, 1H), 4,22-4,08 (м, 2H), 3,75/3,65 (тд, 1H), 3,61-3,45 (м, 2H), 3,20/3,16 (д, 1H), 2,10-1,48 (м, 6H), 1,17/1,14 (т, 3H).

Приготування 4р: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

25 4,12 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2a) (12,0 ммоль) і 3,80 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3bj) (12,9 ммоль) розчинили в 30 мл трет-бутанолу, а потім додали 13,03 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (40,0 ммоль) і суміш перемішували при 65 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш вилили у крижану воду, pH довели до 6 за допомогою 2 M HCl, фільтрували і промили водою для отримання Приготування 4р.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,67 (с, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,38 (дд, 1H), 7,21 (дт, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,86 (т, 1H), 5,71 (дд, 1H), 4,20-4,09 (м, 3H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,40 (дд, 1H), 3,22 (дд, 1H), 2,04-1,78 (м, 4H), 1,12 (т, 3H).

Приготування 4q: Етил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

35 2,809 г 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (8,92 ммоль), 1,00 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (4,46 ммоль) і 1,598 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,91 ммоль) розчинили в 5 мл сухого ДМСО і нагрівали при температурі 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою, pH довели до 7 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4q.

MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 513,0$ .

45 Приготування 4г: Етил-(2S)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

50 2,809 г 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (8,92 ммоль), 1,00 г етил-(2S)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3bi) (4,46 ммоль) і 1,598 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,91 ммоль) розчинили в 5 мл сухого ДМСО і нагрівали при температурі 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою, pH довели до 7 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4г.

MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 513,0$ .

55 Приготування 4s: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

60 5,39 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2) (15,7 ммоль) і 5,50 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноату (Приготування 3bl) (18,8 ммоль) розчинили в 60 мл трет-бутанолу, потім додали 15,32 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (47,0 ммоль) і суміш перемішували при 60 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого

перетворення. Потім суміш вилили у крижану воду, рН довели до 6 за допомогою 2 М НСІ і суміш фільтрували, промили водою для отримання Приготування 4s.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (с, 1Н), 7,64 (м, 2Н), 7,43 (д, 1Н), 7,27-7,16 (м, 3Н), 6,97 (т, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 5,75 (дд, 1Н), 4,45-4,38 (м, 2Н), 4,22 (кв, 2Н), 3,55 (дд, 1Н), 3,33 (дд, 1Н), 1,24 (т, 3Н).

Приготування 4t: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

6,00 г Приготування 2h (16,59 ммоль), 5,97 г Приготування 3ab-(R) (18,25 ммоль) і 18,93 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58,1 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 100 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Приблизно 50 мл розчинника випарили при зниженому тиску, потім розбавили водою, рН довели до 8 за допомогою 2 М НСІ, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4t у вигляді суміші діастереоізомерів.

HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 618,0636; знайдено: 619,0695 (M+H).

Приготування 4u: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

1,718 г (5 ммоль) Приготування 2a і 2,18 г (6 ммоль) Приготування 3bq розчинили в 50 мл діоксану, потім додали 4,887 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, рН довели до 7 за допомогою 2 М НСІ, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4u.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 702,6 (M+2H)<sup>2+</sup> = 351,0.

Приготування 4v: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

20,0 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2a) (58,2 ммоль), 23,77 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3bs) (58,2 ммоль) і 56,89 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (174,6 ммоль) помістили в колбу, потім додали 250 мл абс. ТГФ і суміш перемішували при 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили водою, потім екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів для отримання Приготування 4v.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 715,0, 717,2.

Приготування 4w: Етил-(2S)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

48,45 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2a) (141 ммоль), 45,63 г етил-(2S)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(S)) (155 ммоль) і 137,8 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (423 ммоль) помістили в 2 л колбу. Додали 1,4 л трет-бутанолу і суміш перемішували при 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Приблизно 1 л розчинника випарили при зниженому тиску, потім розбавили водою, рН довели до 8 за допомогою 2 М НСІ, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 4w у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС: (M+H) = 601,2.

Приготування 5a: 2-Хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

Стадія А: (4-Бром-2-хлорфенокси)-триметилсилан

20,8 г 4-бром-2-хлор-фенолу (100 ммоль) розчинили в 150 мл сухого ТГФ потім додали 24,2 г HMDS (150 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °С в атмосфері аргону протягом 1,5 годин, потім концентрували при зниженому тиску для отримання продукту, який використовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,49 (д, 1Н), 7,23 (дд, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 0,26 (с, 9Н).

Стадія В: 4-Бром-2-хлор-3-метилфенол

48 мл розчину <sup>n</sup>BuLi у гексані (2,5 М, 120 ммоль) додали по краплях до розчину 12,1 г сухого DIPА (120 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ при -78 °С в атмосфері аргону. Суміш перемішували

протягом 30 хвилин при тій же температурі, потім по краплях додали 28,0 г (4-бром-2-хлор-фенокси)триметилсилану (100 ммоль). Через 2,5 години по краплях додали 21,3 г MeI (150 ммоль), потім охолоджуючу баню видалили і суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили 100 мл розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$  і 200 мл розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману темну масу кілька разів нагрівали зі зворотним холодильником з чистим гексаном (150-150 мл аліквоти) і декантували, залишаючи чорний дьоготь позаду. Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску, отримуючи 19,0 г неочищеного продукту, який використовували без подальшого очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,32 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,62 (с, 1H), 2,49 (с, 3H).

Стадія С: (4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилан

20,8 г HMDS (129 ммоль) додали до розчину 19,0 г 4-бром-2-хлор-3-метилфенолу (86,0 ммоль) в 150 мл сухого ТГФ. Суміш перемішували при 85 °С в атмосфері з аргоновим балоном протягом 1,5 годин, а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий продукт використовували без подальшого очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,30 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 2,50 (с, 3H), 0,28 (с, 9H).

Стадія D: 2-Хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

Розчин 25,2 г (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилану (86,0 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ охолодили до -78 °С в атмосфері аргону, а потім по краплях додавали 38 мл  $^n\text{BuLi}$  у гексані (2,5 М, 94,6 ммоль). Через 5 хвилин по краплях додали 19,2 г 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (103 ммоль). Охолоджуючу баню видалили і суміш залишили повільно нагріватися до кімнатної температури. Потім суміш додали до 200 мл розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і пропустили через шар силікагелю з використанням гексану і етилацетату як елюентів. Неочищений продукт перекристалізували із суміші EtOAc і гексану для отримання Приготування 5a.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,40 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,27 (с, 12H).

Приготування 5b: 1-[2-[2-Хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

10,0 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (37,2 ммоль), 8,7 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (60,3 ммоль) і 15,8 г  $\text{PPh}_3$  (60,3 ммоль) розчинили в 100 мл сухого толуолу, а потім по краплях додали 27 мл діетилазодикарбоксилату (60,3 ммоль, 40 % розчин у толуолі). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері аргону протягом 1,5 годин. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і додали 100 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Осаджені білі кристали відфільтрували і промили  $\text{Et}_2\text{O}$ . Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{CHCl}_3$  і MeOH як елюентів. Отриману світло-коричневу олію кристалізували з гексану для отримання Приготування 5b у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,56 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,15 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,50 (ушир. с, 4H), 2,29 (ушир. с, 4H), 2,13 (с, 3H), 1,29 (с, 12H).

Приготування 5c: [2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану

Стадія A: (4-Бром-2-хлор-фенокси)-триізопропілсилан

200 г 4-бром-2-хлор-фенолу (0,97 моль) і 126 мл TIPSCl (1,18 моль) розчинили в 1,6 л дихлорметану. Додали 167 г імідазолу (2,45 моль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок розчинили в 1,5 л EtOAc. Суміш промили сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Домішки у гідроксиді триізопропілсилілу видалили шляхом дистилювання (120 °С при 0,01 мм рт. ст.). Залишок фільтрували через тонкий шар двоокису кремнію з гексаном і концентрували при зниженому тиску. Продукт (безбарвну олію) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,49 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 6,78 (д, 1H), 1,31 (септет, 3H), 1,14 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іоні]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1,  $[\text{M}^+]$ ).

Стадія B: (4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триізопропілсилан

76,0 мл сухого DIPrA (0,54 моль) розчинили в 1,2 л сухого ТГФ в атмосфері аргону і додали по краплях 51,2 мл розчину  $^n\text{BuLi}$  (10 М в гексані, 0,512 моль) при -78 °С. Суміш перемішували протягом 45 хвилин при тій же температурі. Додали по краплях 178 г (4-бром-2-хлор-фенокси)-триізопропілсилану (0,488 моль) при -78 °С і білу суспензію перемішували протягом 8 годин.

При цій температурі додали 36,5 мл MeI (0,586 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі без подальшого охолодження. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок розчинили в 1,5 л EtOAc, промили сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт фільтрували через тонкий шар двоокису кремнію з використанням гексану як елюенту і концентрували при зниженому тиску для отримання продукту у вигляді блідо-жовтої олії.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,30 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,32 (септет, 3H), 1,14 (д, 18H).

Стадія С: [2-Хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

178 г (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триізопропілсилану (0,472 моль) розчинили в 1,4 л сухого ТГФ в атмосфері аргону і додали по краплях 52 мл розчину <sup>n</sup>BuLi (10 М в гексані, 0,52 моль) при -78 °С. Суміш перемішували протягом 5 хвилин при цій же температурі. Потім додали 116 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,569 моль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок розчинили в 1,5 л EtOAc, промили сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Домішки у 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолані видалили за допомогою дистилювання (80 °С при 0,01 мм рт. ст.). Неочищений продукт розтирали в MeOH, отримуючи Приготування 5с у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,53 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,34 (с, 12H), 1,32 (м, 3H), 1,12 (д, 18H).

Приготування 5d: 2-(3-Хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

5,371 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (20,0 ммоль) і 15,74 г PPh<sub>3</sub> (60,0 ммоль) розчинили в 50 мл сухого MeOH в атмосфері азоту, а потім додали 13,82 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (60,0 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С протягом 2 годин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 5d.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,59 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,29 (с, 12H).  
МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 77 (21), 82 (100), 225 (29), 267 (18), 282 (32, [M]<sup>+</sup>), 284 (11, [M]<sup>+</sup>).

Приготування 5е: [2-Хлор-3-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

Стадія А: (4-Бром-2-хлор-3-етилфенокси)-триізопропілсилан  
7,07 г (4-бром-2-хлор-фенокси)-триізопропілсилану (19,4 ммоль, див. Стадію А Приготування 5с) розчинили в 60 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолоджували до -78 °С з сухим льодом і ацетоном. Додали 11,7 мл LDA (23,3 ммоль в 2 М ТГФ, EtPh) і суміш перемішували протягом 1 години. Потім додали 4,23 г етилу йодиду (38,9 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували етилацетатом, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання суміші продукту і вихідного матеріалу. Їх виділили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням чистого MeCN як елюенту.

МС (EI, eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (15), 93 (65), 121 (26), 161 (15), 183 (13), 263 (10), 279 (14), 347 (71), 349 (100), 351 (28), 390 (1, [M]<sup>+</sup>), 392 (1, [M]<sup>+</sup>).

Стадія В: [2-хлор-3-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

1,08 г (4-бром-2-хлор-3-етилфенокси)-триізопропілсилану (2,76 ммоль) розчинили в 20 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолоджували до -78 °С з сухим льодом і ацетоном. Додали 1,9 мл <sup>n</sup>BuLi (3,03 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додали 1,02 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (4,00 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували етилацетатом, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 5е.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 55 (25), 83 (100), 93 (50), 225 (14), 295 (9), 395 (67), 397 (26).

Приготування 5f: 1-[2-[2-хлор-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

Стадія А: 1-[2-(4-бром-3-фтор-фенокси)етил]-4-метил-піперазин

1,91 г 4-бром-3-фтор-фенолу (10,0 ммоль), 1,73 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (12,0 ммоль) і 5,00 г іміобілізованого  $\text{PPh}_3$  (15,0 ммоль) розчинили в 30 мл сухого толуолу в атмосфері азоту, а потім додали 2,99 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (13,0 ммоль) і суміш перемішували при 50 °C протягом 6 годин. Потім суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання 1-[2-(4-бром-3-фтор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину.

МС (M+N): 317,2.

Стадія В: 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-фенокси)етил]-4-метил-піперазин

2,35 г 1-[2-(4-бром-3-фтор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину (7,41 ммоль) розчинили в 40 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном. Додали 7,2 мл LDA (14,4 ммоль в 2 М ТГФ, EtPh) і суміш перемішували протягом 1 години, потім додали 2,10 г 1,1,1,2,2,2-гексахлоретану (8,89 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим розчином, екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину.

МС (M+N): 351,0.

Стадія С: 1-[2-[2-хлор-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

1,94 г 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину (5,50 ммоль) розчинили в 25 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном. Додали 4,2 мл  $^n\text{BuLi}$  (6,60 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додали 2,04 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (10,0 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим розчином, екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 5f.

МС (M+N): 399,2.

Приготування 5g: 2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

Стадія А: (4-Бром-2-фтор-фенокси)-триізопропілсилан

3,82 г 4-бром-2-фтор-фенолу (20,0 ммоль) розчинили в 50 мл дихлорметану, потім додали 5,14 мл TIPSCl (24,0 ммоль) і 2,72 г імідазолу (40,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (4-бром-2-фтор-фенокси)-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (35), 77 (100), 105 (44), 153 (43), 182 (25), 233 (75), 235 (75), 261 (9), 263 (9), 303 (17), 305 (17), 346 (3,  $[\text{M}^+]$ ), 348 (3,  $[\text{M}^+]$ ).

Стадія В: (4-Бром-2-фтор-3-метилфенокси)-триізопропілсилан

6,50 г (4-бром-2-фтор-фенокси)-триізопропілсилану (18,7 ммоль) розчинили в 60 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном. Додали 11,2 мл LDA (22,5 ммоль в 2 М ТГФ, EtPh) і суміш перемішували протягом 1 години, потім додали 2,3 мл MeI (37,4 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (4-бром-2-фтор-3-метилфенокси)-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (21), 77 (100), 61 (105), 167 (52), 196 (43), 247 (60), 249 (59), 275 (25), 277 (25), 317 (14), 319 (14), 360 (5,  $[\text{M}^+]$ ), 362 (5,  $[\text{M}^+]$ ).

Стадія С: [2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

6,61 г (4-бром-2-фтор-3-метилфенокси)-триізопропілсилану (18,3 ммоль) розчинили в 80 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном. Додали 13,8 мл  $^n\text{BuLi}$  (22,0 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додали 5,6 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (27,4 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як

елюентів для отримання [2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 77 (39), 83 (100), 195 (26), 223 (20), 241 (10), 323 (4), 365 (4).

5 Стадія D: 2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол  
6,00 г [2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-  
триізопропілсилану (14,7 ммоль) розчинили в 20 мл ТГФ, а потім додали 16,2 мл TBAF (16,2  
ммоль в 1 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім суміш розбавили EtOAc і  
10 при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з  
використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 5g.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,09 (с, 1H), 7,27 (дд, 1H), 6,75 (т, 1H), 2,36 (д, 3H), 1,27 (с, 12H).

15 МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 152 (100), 166 (18), 195 (21), 237 (18),  
252 (19, [M<sup>+</sup>]).

Приготування 5h: 1-Метил-4-[2-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]піперазин

Стадія A: 1-[2-(3-бром-4-метилфенокси)етил]-4-метилпіперазин

20 0,50 г 3-бром-4-метилфенол (2,67 ммоль), 0,46 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол (3,21  
ммоль) і 0,84 г PPh<sub>3</sub> (3,21 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub>, потім додали  
1,47 мл діетилазодикарбоксилату (3,21 ммоль, 40 % в толуолі) і суміш перемішували при  
кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили  
за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням водного 0,1 %-ного розчину  
TFA та MeCN як елюентів для отримання 1-[2-(3-бром-4-метилфенокси)етил]-4-  
25 метилпіперазину.

МС (M+H): 313,1.

Стадія B: 1-метил-4-[2-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]піперазин

30 1,70 г 1-[2-(3-бром-4-метилфенокси)етил]-4-метилпіперазину (5,43 ммоль), 1,52 г 4,4,5,5-  
тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (5,97 ммоль),  
395 мг PdCl<sub>2</sub> × dppe (0,54 ммоль) і 1,60 г KOAc (16,3 ммоль) розчинили в 20 мл сухого ДМФ в  
атмосфері азоту. Суміш перемішували при 85 °C протягом 5 годин, потім фільтрували через  
целіт, розбавили Et<sub>2</sub>O, промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при  
35 зниженому тиску. Потім додали гептан, тверді домішки відфільтрували і фільтрат  
концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт використовували як Приготування 5h  
без додаткового очищення.

МС (M+H): 361,2.

Приготування 5i: 2-(3-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

40 Стадія A: 1-бром-3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилбензол

13,01 г 3-хлор-1-фтор-2-метокси-4-метилбензолу (74,5 ммоль) розчинили в 200 мл оцтової  
кислоти, потім додали 4,1 мл бромиду (80,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній  
температурі. Додатково 6 мл бромиду необхідні для досягнення повного перетворення. Потім  
суміш вилили у крижану воду, pH обережно довели до 8 за допомогою твердого КОН і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,  
45 потім додавали насичений розчин Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> доти, доки коричневий колір бромиду зник. Потім суміш  
екстрагували Et<sub>2</sub>O. Об'єднані органічні шари промили водою, потім сольовим розчином і потім  
висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання 1-  
бром-3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилбензолу.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,29 (д, 1H), 3,95 (д, 3H), 2,47 (д, 3H).

50 МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 75 (26), 95 (42), 107 (25), 130 (96), 132  
(35), 237 (57), 239 (74), 252 (77, [M<sup>+</sup>]), 254 (100, [M<sup>+</sup>]), 256 (23, [M<sup>+</sup>]).

Стадія B: 2-(3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

761 мг 1-бром-3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилбензолу (3,0 ммоль) розчинили в 15 мл  
сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном, додали 2,1 мл  
55 <sup>n</sup>BuLi (3,3 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додали 0,69  
мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (3,4 ммоль) і суміш залишили  
нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували  
ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений  
60 продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як  
елюентів для отримання Приготування 5i.



МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 200 (100), 201 (57), 243 (52), 285 (26), 300 (35,  $[M^+]$ ), 302 (11,  $[M^+]$ ).

Приготування 5j: 1-[3-хлор-2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-4-метил-піперазин

5 Стадія А: 1-(5-бром-3-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-метил-піперазин

1,27 г 1-бром-3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилбензолу (5,00 ммоль, див. Стадію А Приготування 5i) розчинили в 15 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Окремо 0,58 мл 1-метилпіперазину (5,25 ммоль) розчинили також в 15 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $0^\circ C$  з крижаною водою. Потім додали 3,3  
10 мл  $^nBuLi$  (5,25 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім її охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Останню суміш перенесли в розчин в ТГФ 1-бром-3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилбензолу і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Додали воду і сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за  
15 допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів.

МС (M+H): 333,0.

Стадія В: 1-[3-хлор-2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-4-метил-піперазин

20 334 мг 1-(5-бром-3-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-4-метилпіперазину (1,00 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 0,66 мл  $^nBuLi$  (1,05 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додали 0,25 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,20 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим  
25 розчином, екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і використовували як Приготування 5j без подальшого очищення.

МС (M+H): 381,2.

Приготування 5k: 2-Хлор-6-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

30 Стадія А: 4-бром-2-метокси-5-метилфенол

1,38 г 2-метокси-5-метилфенолу (10,0 ммоль) розчинили в 20 мл ТГФ, а потім додали 1,87 г NBS (10,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-бром-2-метокси-5-метилфенолу.  
35 метилфенолу.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,00 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 51 (44), 65 (40), 94 (88), 137 (22), 173 (29), 175 (30), 201 (83), 203 (78), 216 (100,  $[M^+]$ ), 218 (96,  $[M^+]$ ).

Стадія В: 4-бром-2-хлор-6-метокси-3-метилфенол

40 1,09 г 4-бром-2-метокси-5-метилфенолу (5,00 ммоль) розчинили в 20 мл ТГФ, потім додали 701 мг NCS (5,25 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням водного 0,1 %-ного розчину TFA та MeCN як елюентів для отримання 4-бром-2-хлор-6-метокси-3-метилфенолу.

45  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 6,98 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (37), 128 (53), 171 (42), 209 (26), 237 (67), 250 (77,  $[M^+]$ ), 252 (100,  $[M^+]$ ), 254 (24,  $[M^+]$ ).

Стадія С: (4-Бром-2-хлор-6-метокси-3-метилфенокси)-триізопропілсилан

50 772 мг 4-бром-2-хлор-6-метокси-3-метилфенолу (3,07 ммоль) і 788 мкл TIPSCl (3,68 ммоль) розчинили в 10 мл дихлорметану. Додавали 418 мг імідазолу (6,14 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (4-бром-2-хлор-6-метокси-3-метилфенокси)-триізопропілсилану.

55  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 6,95 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,30 (септет, 3H), 1,10 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 59 (19), 183 (15), 279 (27), 308 (13), 348 (76), 350 (100), 352 (28), 363 (66), 365 (89), 367 (24).

Стадія D: [2-хлор-6-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

3,07 ммоль (4-бром-2-хлор-6-метокси-3-метилфенокси)-триізопропілсилану розчинили в 20 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 2,1 мл  $^nBuLi$  (3,40 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додали 820 мкл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (4,00 ммоль, розчиненого в 5 мл

сухого ТГФ) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $EtOAc$  як елюентів для отримання [2-хлор-6-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 225 (14), 254 (10), 296 (13), 396 (67), 398 (26), 411 (100), 413 (39).

Стадія Е: 2-Хлор-6-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол 3,07 ммоль [2-хлор-6-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану розчинили в 5 мл ТГФ, а потім додали 3,5 мл TBAF (3,50 ммоль в 1 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім суміш розбавили  $EtOAc$ , промили водою і сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $EtOAc$  як елюентів для отримання Приготування 5к.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 9,71 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,28 (с, 12H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 183 (23), 198 (100), 199 (52), 223 (13), 241 (9), 283 (6), 298 (51,  $[M^+]$ ), 300 (17,  $[M^+]$ ).

Приготування 5l: 2-Хлор-3,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

Стадія А: (4-Бром-2-хлор-6-метилфенокси)-триізопропілсилан

5,00 г 4-бром-2-хлор-6-метилфенолу (22,6 ммоль) і 5,80 мл TIPSCl (27,1 ммоль) розчинили в 50 мл ДХМ. Додали 3,07 г імідазолу (45,1 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-триізопропілсилану.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,31 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,39 (септет, 3H), 1,13 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 93 (33), 183 (30), 307 (14), 333 (87), 335 (100), 337 (30).

Стадія В: (4-Бром-2-хлор-3,6-диметилфенокси)-триізопропілсилан

6,70 г (4-бром-2-хлор-6-метилфенокси)-триізопропілсилану (17,7 ммоль) розчинили в 80 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 10,6 мл LDA (21,2 ммоль в 2 М ТГФ,  $EtPh$ ) і суміш перемішували протягом 1 години, потім додали 2,2 мл MeI (35,4 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , екстрагували  $Et_2O$ , висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту. Вихідний матеріал, який не прореагував, відокремили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN як елюенту для отримання (4-бром-2-хлор-3,6-диметилфенокси)-триізопропілсилану.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,23 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,40 (септет, 3H), 1,13 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 93 (23), 146 (17), 197 (26), 347 (76), 349 (100), 351 (27).

Стадія С: [2-Хлор-3,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

1,18 г (4-бром-2-хлор-3,6-диметилфенокси)-триізопропілсилану (3,00 ммоль) розчинили в 15 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном, додали 2,25 мл  $^nBuLi$  (3,60 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додали 1,02 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (5,00 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , екстрагували  $Et_2O$ , висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $EtOAc$  як елюентів для отримання [2-хлор-3,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 83 (100), 101 (30), 225 (14), 395 (54), 397 (21).

Стадія D: 2-Хлор-3,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

968 мг [2-хлор-3,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану (2,20 ммоль) розчинили в 10 мл ТГФ, потім додали 2,4 мл TBAF (2,40 ммоль в 1 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Потім суміш розбавили Et<sub>2</sub>O і EtOAc, промили водою і сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 5l.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,48 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 91 (14), 147 (22), 182 (100), 183 (61), 225 (43), 267 (14), 282 (26, [M<sup>+</sup>]), 284 (9, [M<sup>+</sup>]).

Приготування 5m: 2-Хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

Стадія А: 4-Бром-2-хлор-6-фтор-3-метилфенол

3,21 г 2-хлор-6-фтор-3-метилфенолу (20,0 ммоль) розчинили в 60 мл ТГФ, потім додали 3,74 г NBS (21,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-бром-2-хлор-6-фтор-3-метилфенолу.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,25 (д, 1H), 5,63 (с, 1H), 2,44 (д, 3H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 75 (37), 95 (36), 159 (100), 161 (31), 238 (47, [M<sup>+</sup>]), 240 (61, [M<sup>+</sup>]), 242 (15, [M<sup>+</sup>]).

Стадія В: (4-Бром-2-хлор-6-фтор-3-метилфенокси)-триізопропілсилан

4,06 г 4-бром-2-хлор-6-фтор-3-метилфенолу (19,9 ммоль) і 4,35 мл TIPSCl (20,3 ммоль) розчинили в 50 мл дихлорметану. Додали 2,31 г імідазолу (33,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (4-бром-2-хлор-6-фтор-3-метилфенокси)-триізопропілсилану.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,21 (д, 1H), 2,45 (д, 3H), 1,32 (септет, 3H), 1,10 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 77 (100), 97 (37), 187 (22), 215 (58), 267 (42), 269 (54), 311 (13), 351 (32), 353 (43).

Стадія С: [2-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

6,22 г (4-бром-2-хлор-6-фтор-3-метилфенокси)-триізопропілсилану (15,7 ммоль) розчинили в 65 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном. Додали 11,8 мл <sup>n</sup>BuLi (18,9 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додали 5,34 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (26,2 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання [2-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,37 (д, 1H), 2,54 (д, 3H), 1,33 (м, 15H), 1,10 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 83 (100), 101 (18), 275 (8), 399 (7).

Стадія D: 2-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

5,18 г [2-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану (11,7 ммоль) розчинили в 15 мл ТГФ, потім додали 12,9 мл TBAF (12,9 ммоль в 1 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Потім суміш розбавили EtOAc, промили розчином HCl з pH 5, водою і сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 5n.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,45 (д, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,56 (д, 3H), 1,34 (с, 12H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 59 (30), 85 (17), 151 (23), 186 (100), 187 (63), 229 (49), 272 (25), 286 (22, [M<sup>+</sup>]), 288 (7, [M<sup>+</sup>]).

Приготування 5n: 3-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-N,N-диметилпропан-1-амін

Стадія А: 1-бром-3-хлор-4-йодо-2-метилбензол

7,93 г 4-бром-2-хлор-1-йодобензол (25,0 ммоль) розчинили в 300 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолоджували до -78 °C з сухим льодом і ацетоном. Додали 13,8 мл LDA (27,5 ммоль в 2 М ТГФ, EtPh) і суміш перемішували протягом 75 хвилин, потім додали 3,1 мл MeI (50,0 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином

$\text{NH}_4\text{Cl}$ , і більшість летких речовин випарили при зниженому тиску. Потім суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання 1-бром-3-хлор-4-йодо-2-метилбензолу.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,55 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 2,62 (с, 3H).

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (27), 89 (47), 124 (35), 251 (43), 330 (81,  $[\text{M}^+]$ ), 332 (100,  $[\text{M}^+]$ ), 334 (25,  $[\text{M}^+]$ ).

Стадія В: 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)-N,N-диметилпроп-2-ін-1-амін

10 1,66 г 1-бром-3-хлор-4-йодо-2-метилбензол (5,00 ммоль), 626 мкл N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (7,00 ммоль), 176 мг  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,25 ммоль) і 95 мг йодиду міді(І) (0,50 ммоль) розчинили в 26 мл сухого DIPA і суміш перемішували при 40 °С в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 30 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Потім суміш додатково

15 очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)-N,N-диметил-проп-2-ін-1-аміну.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,38 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,38 (с, 6H). МС (M+H): 286,0.

Стадія С: 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)-N,N-диметил-пропан-1-амін

20 641 мг 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)-N,N-диметил-проп-2-ін-1-аміну (2,13 ммоль) розчинили в 3 мл  $\text{AcOH}$ , а потім додали 300 мг червоного фосфору і 5 мл HI (67 %-ний водний розчин). Суміш нагрівали до 180 °С протягом 20 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Після охолодження до кімнатної температури суміш нейтралізували 2 М NaOH, екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому

25 тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)-N,N-диметил-пропан-1-аміну.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,35 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 2,70 (т, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,29 (т, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,74 (квінтет, 2H). МС (M+H): 290,0.

30 Стадія D: 3-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-N,N-диметил-пропан-1-амін

378 мг 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (1,30 ммоль) розчинили в 5 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолодили до -78 °С з сухим льодом і ацетоном. Додали 0,94 мл  $^t\text{BuLi}$  (1,50 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім

35 додали 370 мкл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,80 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили водою і сольовим розчином, екстрагували етилацетатом, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при

зниженому тиску і використовували як Приготування 5п без додаткового очищення.

МС (M+H): 338,2.

40 Приготування 5о: [2-бром-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

Стадія А: (2,4-дибромфенокси)-триізопропілсилан

45 7,56 г 2,4-дибромфенол (30,0 ммоль) і 7,7 мл TIPSCl (36,0 ммоль) розчинили в 100 мл дихлорметану. Додали 4,08 г імідазолу (60,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (2,4-дибромфенокси)-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 109 (39), 137 (43), 201 (22), 279 (24), 309 (27), 337 (20), 363 (48), 365 (100), 367 (52).

50 Стадія В: (2,4-дибром-3-метилфенокси)-триізопропілсилан

11,15 г (2,4-дибромфенокси)-триізопропілсилану (27,3 ммоль) розчинили в 100 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °С з сухим льодом і ацетоном. Додали 16,4 мл LDA (32,8 ммоль в 2 М ТГФ, EtPh) і суміш перемішували протягом 1 години, потім додали 3,4 мл MeI (54,6 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим

55 розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (2,4-дибром-3-метилфенокси)-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV)  $m/z$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 139 (19), 161 (14), 351 (13), 377 (54),

60 379 (100), 381 (53).

Стадія С: [2-бром-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

8,70 г (2,4-дибром-3-метилфенокси)-триізопропілсилану (20,6 ммоль) розчинили в 50 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 14,2 мл  $^nBuLi$  (22,7 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 1 хвилини, потім додали 6,1 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (30,0 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN як елюенту для отримання Приготування 5o.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,57 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,37-1,27 (м, 15H), 1,13 (д, 18H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 55 (54), 83 (100), 139 (27), 425 (53), 427 (54).

Приготування 5p: 1-[2-[2,3-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

Стадія А: 4-бром-2,3-дихлор-фенол

1,63 г 2,3-дихлорфенолу (10,0 ммоль) розчинили в 30 мл ДХМ і охолодили до  $0^\circ C$ . Потім додали 512 мкл бром (10,0 ммоль), суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш промили насиченим розчином  $Na_2S_2O_3$ , висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання суміш 6-бром-2,3-дихлор-фенолу і 4-бром-2,3-дихлор-фенолу.

МС (МН): 239,0.

Стадія В: 1-[2-(4-бром-2,3-дихлор-фенокси)етил]-4-метил-піперазин

1,90 г суміші 6-бром-2,3-дихлор-фенолу і 4-бром-2,3-дихлор-фенолу (7,85 ммоль), 2,27 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (15,7 ммоль) і 4,12 г  $PPh_3$  (15,7 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу в атмосфері  $N_2$ , потім додали 3,62 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (15,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її концентрували при зниженому тиску і регіоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Бажаний ізомер піддали подальшому очищенню за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням води і MeCN як елюентів для отримання 1-[2-(4-бром-2,3-дихлор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 7,69 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,42-2,18 (м, 8H), 2,13 (с, 3H). МС (М+Н): 367,0.

Стадія С: 1-[2-[2,3-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

2,10 г 1-[2-(4-бром-2,3-дихлор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину (5,70 ммоль) розчинили в 25 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 3,9 мл  $^nBuLi$  (6,28 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додали 2,0 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (10,0 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим розчином, екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання Приготування 5p.

МС (М+Н): 415,2.

Приготування 5q: 1-[2-[[3-хлор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]окси]етил]-4-метил-піперазин

Стадія А: 5-Бром-3-хлор-4-метил-піридин-2-ол

4,86 г 5-бром-4-метил-піридин-2-олу (25,8 ммоль) розчинили в 250 мл ТГФ, потім додали 4,49 г NCS (33,6 ммоль) і суміш перемішували при  $60^\circ C$  в темряві протягом 45 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і кристалізували з  $Et_2O$  і гептаном для отримання продукту з надлишковою вагою, який кристалізували з 100 мл MeCN для отримання 5-бром-3-хлор-4-метил-піридин-2-олу.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 11,50 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 2,36 (с, 3H). МС (М+Н): 222,0, (МН): 220,0.

Стадія В: 1-[2-[(5-бром-3-хлор-4-метил-2-піридил)окси]етил]-4-метил-піперазин

2,326 г 5-бром-3-хлор-4-метил-піридин-2-олу (10,45 ммоль), 2,163 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (15,00 ммоль) і 3,935 г  $PPh_3$  (15,00 ммоль) розчинили в 30 мл сухого толуолу в

атмосфері  $N_2$ , потім додали 3,454 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (15,00 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  протягом 20 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і структурні ізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Ізомер, який елюється раніше,

5 зібрали як 1-[2-[(5-бром-3-хлор-4-метил-2-піридил)окси]етил]-4-метил-піперазин.  
 $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 8,24 (с, 1H), 4,41 (т, 2H), 2,68 (т, 2H), 2,48-2,15 (м, 11H), 2,12 (с, 3H). МС (M+H): 348,0.

Стадія С: 1-[2-[[3-хлор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]окси]етил]-4-метил-піперазин

10 1,917 г 1-[2-[(5-бром-3-хлор-4-метил-2-піридил)окси]етил]-4-метил-піперазину (5,50 ммоль) розчинили в 30 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолодили до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 4,1 мл  $nBuLi$  (6,60 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додали 1,46 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (7,15 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим розчином,

15 екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 5q.

МС (M+H): 396,2.

Приготування 5r: 1-[3-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропіл]-4-метил-піперазин

Стадія А: 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ін-1-ол

17,43 г 1-бром-3-хлор-4-йодо-2-метилбензолу (52,60 ммоль, див. Стадію А Приготування 5n), 3,37 мл проп-2-ін-1-ол (57,86 ммоль), 369 мг  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0,53 ммоль) і 501 мг йодиду міді(I) (2,63 ммоль) розчинили в 100 мл сухого DIPA і суміш перемішували при  $40^\circ C$  в атмосфері  $N_2$  протягом 20 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ін-1-олу.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,40 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,87 (т, 1H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (35), 115 (100), 223 (56), 258 (15, [M<sup>+</sup>]), 260 (18, [M<sup>+</sup>]), 262 (5, [M<sup>+</sup>]).

Стадія В: 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ініл метансульфонат

5,427 г 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ін-1-олу (20,9 ммоль) і 4,37 мл DIPEA (25,1 ммоль) розчинили в 50 мл сухого дихлорметану в атмосфері азоту, а потім обережно додали 1,78 мл метансульфонілхлориду (23,0 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ініл метансульфонату.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,45 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,53 (с, 3H).

Стадія С: 1-[3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ініл]-4-метил-піперазин

40 4,31 г 3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ініл метансульфонату (12,8 ммоль) розчинили в 120 мл MeCN і суміш додали до перемішуваної суміші 2,65 г  $K_2CO_3$  (19,2 ммоль), 14,2 мл 1-метилпіперазину (127,7 ммоль) і 120 мл MeCN. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім її фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Додали сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску

45 для отримання 1-[3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ініл]-4-метилпіперазину.

МС (M+H): 341,0.

Стадія D: 1-[3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)пропіл]-4-метил-піперазину

1,51 г 1-[3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)проп-2-ініл]-4-метил-піперазину (4,42 ммоль) розчинили в 15 мл AcOH, потім додали 500 мг червоного фосфору і 10 мл HI (67 %-ний водний розчин). Суміш нагрівали до  $180^\circ C$  протягом 5 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Після охолодження до кімнатної температури суміш нейтралізували з 2 М NaOH, екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання 1-[3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)пропіл]-4-метил-піперазину.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 7,50 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 2,68 (т, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,46-2,15 (м, 10H), 2,13 (с, 3H), 1,67 (квінтет, 2H). МС (M+H): 345,0.

Стадія Е: 1-[3-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропіл]-4-метил-піперазин

708 мг 1-[3-(4-бром-2-хлор-3-метилфеніл)пропіл]-4-метил-піперазину (2,04 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 1,7 мл  $^nBuLi$  (2,70 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додали 0,61 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (3,00 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим розчином, екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання Приготування 5г.

МС (M+H): 393,4.

Приготування 5s: 1-[2-[2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

Стадія А: 4-бром-2,3-диметилфенол

1,22 г 2,3-диметилфенолу (10,0 ммоль) розчинили в 50 мл MeCN, потім додали 1,78 г N-бромсукцинїміду (10,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-бром-2,3-диметилфенолу.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,24 (д, 1H), 6,52 (д, 1H), 4,68 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 77 (45), 91 (62), 121 (100), 200 (76,  $[M]^+$ ), 202 (74,  $[M]^+$ ).

Стадія В: 1-[2-(4-бром-2,3-диметилфенокси)етил]-4-метилпіперазин

1,54 г 4-бром-2,3-диметилфенолу (7,66 ммоль), 2,21 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (15,3 ммоль) і 6,03 г  $PPh_3$  (23,0 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу в атмосфері азоту, а потім додали 5,29 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (23,0 ммоль) і суміш перемішували при  $45^\circ C$  протягом 2 годин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання 1-[2-(4-бром-2,3-диметилфенокси)етил]-4-метил-піперазину.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,31 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 4,06 (т, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,70-2,38 (м, 8H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Стадія С: 1-[2-[2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) фенокси]етил]-4-метил-піперазин

2,10 г 1-[2-(4-бром-2,3-диметилфенокси)етил]-4-метил-піперазину (6,42 ммоль) розчинили в 25 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 4,2 мл  $^nBuLi$  (6,74 ммоль в 1,6 М гексану) і суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додали 1,44 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (7,06 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили сольовим розчином, екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 5s.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 7,46 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,02 (т, 2H), 2,68 (т, 2H), 2,48 (ушир. с, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (ушир. с, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,26 (с, 12H). МС (M+H): 375,4.

Приготування 5t: 2-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

2,92 г 1-бром-2-хлор-4-йодо-3-метилбензолу (8,81 ммоль) розчинили в 30 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і додали по краплях 4,8 мл  $EtMgCl$  (9,69 ммоль в 2 М ТГФ) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додали 5,4 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (26,4 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 5t.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 7,49 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Приготування 5u: 1-[2-[2-хлор-3-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

Стадія А: 1-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)етил]-4-метил-піперазин

10,373 г (50 ммоль) 4-бром-2-хлорфенолу, 14,442 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (100 ммоль) і 26,229 г  $PPh_3$  (100 ммоль) розчинили в 250 мл толуолу, а потім додали 23,027 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (100 ммоль). Суміш перемішували при  $50^\circ C$  в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

МС (M+H) $^+$  = 333,0.

Стадія В: 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-етилфенокси)етил]-4-метилпіперазин

2,0 г (6 ммоль) 1-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)етил]-4-метил-піперазину розчинили в 50 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 6 мл LDA (12 ммоль в 2 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 3 годин, потім додали 982 мг (6,3 ммоль) йодетану і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

МС  $(M+H)^+ = 360,8, 362,8$ .

Стадія С: 1-[2-[2-хлор-3-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

2099 мг (5,8 ммоль) 1-[2-(4-бром-2-хлор-3-етилфенокси)етил]-4-метил-піперазину розчинили в 30 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном, і додали по краплях 4,645 мл BuLi (11,61 ммоль в 2,5 М ТГФ). Суміш перемішували протягом 5 годин, потім додали 2,6 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (12,77 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 5u.

МС:  $(M+H)^+ = 409,2$

Приготування 5v: 1-[2-[3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин

Стадія А: (2-Хлор-4-йодо-фенокси)-триізопропілсилан

10,178 г 2-хлор-4-йодофенолу (40,0 ммоль), 11,06 г (80 ммоль)  $K_2CO_3$  і 10,17 мл TIPSCl (48,0 ммоль) розчинили в 100 мл ACN. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (2-хлор-4-йодо-фенокси)-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (6,5), 93 (8), 155 (9), 170 (10), 281 (7), 297 (7,5), 311 (10), 339 (17), 367 (100), 368 (20), 369 (40), 370 (6,5), 410 (1,5,  $[M^+]$ ).

Стадія В: (3-бром-2-хлор-4-йодо-фенокси)-триізопропілсилан

820 мг (2-хлор-4-йодо-фенокси)-триізопропілсилану (2 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і охолоджували до  $-78^\circ C$  з сухим льодом і ацетоном. Додали 1,15 мл LDA (2,3 ммоль в 2 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 1 години, потім додали 814 мг (2,5 ммоль) 1,2-дибромтетрахлоретану і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (3-бром-2-хлор-4-йодо-фенокси)-триізопропілсилану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (21), 79 (20), 93 (48), 195 (18), 248 (15), 250 (19), 445 (75), 447 (100), 448 (18), 449 (26), 488 (0,4,  $[M^+]$ ).

Стадія С: [3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

900 мг (3-бром-2-хлор-4-йодо-фенокси)-триізопропілсилану (1,84 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і додали по краплях 1,01 мл EtMgCl (2,02 ммоль в 2 М ТГФ) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додали 0,47 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (2,3 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання [3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7,39 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 1,38 (с, 12H), 1,32 (м, 3H), 1,12 (д, 18H).

Стадія D: 3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол

Отриманий проміжний продукт розчинили в 10 мл ТГФ і додали 0,5 мл 1 М розчину тетрабутиламонійфториду. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 10,97 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 1,28 (с, 12H).

Стадія Е: 1-[2-[3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]етил]-4-метил-піперазин



133 мг 3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (0,4 ммоль) розчинили в 5 мл толуолу, додали 82 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,57 ммоль) і 149 мг  $\text{PPh}_3$  (0,57 ммоль), а потім додали 131 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,57 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання 1-[2-[3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокс]етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5v).

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 459,2$ .

Приготування 5w: 1-[2-[2,3-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокс]етил]-4-метил-піперазину

Стадія А: 1-[2-(4-Бром-2,3-дихлор-фенокс)етил]-4-метил-піперазин

2,0 г (6 ммоль) 1-[2-(4-бром-2-хлор-фенокс)етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5, стадія А) розчинили в 50 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолодили до -78 °С з сухим льодом і ацетоном. Додали 6 мл LDA (12 ммоль в 2 М ТГФ) і суміш перемішували протягом 3 годин, потім додали 3125 мг (13,2 ммоль) гексахлоретану і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували EtOAc, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання 1-[2-(4-бром-2,3-дихлор-фенокс)етил]-4-метил-піперазину.

Стадія В: 1-[2-[2,3-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) фенокс]етил]-4-метил-піперазин

1630 мг (4,43 ммоль) 1-[2-(4-бром-2,3-дихлор-фенокс)етил]-4-метил-піперазину розчинили в 20 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °С з сухим льодом і ацетоном, і додали по краплях 3,9 мл бутиллітію (2,5 М в ТГФ). Суміш перемішували протягом 5 год., потім додали 2,1 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (10,2 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 5w.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,0, 417,0$ .

Приготування 5x: (3-хлор-2-ціано-4-триізопропілсілілокси-феніл)боронова кислота

Стадія А: (4-бром-2-хлор-3-йодо-фенокс)-триізопропілсилан

10,91 г (4-бром-2-хлор-фенокс)-триізопропілсилану (Приготування 5с, Стадія А) (30 ммоль) розчинили в 100 мл сухого ТГФ, охолоджували до -78 °С. При цій температурі додали 20 мл (1,8 М в ТГФ, 1,2 екв) LDA протягом 5 хвилин. Отриману суміш додатково перемішували протягом 90 хвилин. Потім додали однією порцією 9,89 г (39 ммоль, 1,3 екв)  $\text{I}_2$  при -78 °С. Після 20 хвилин перемішування суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували EtOAc, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану як елюенту для отримання (4-бром-2-хлор-3-йодо-фенокс)-триізопропілсилану.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7,59 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 1,31 (м, 3H), 1,06 (д, 18H).

Стадія В: 6-бром-2-хлор-3-триізопропілсілілоксибензонітрил

3,62 г (4-бром-2-хлор-3-йодофенокс)-триізопропілсилану (7,40 ммоль) розчинили в 20 мл сухого ДМФ і додали 0,795 г (8,88 ммоль, 1,2 екв)  $\text{CuCN}$ , потім перемішували протягом ночі при 120 °С. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, а потім екстрагували EtOAc. Органічну фазу висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 6-бром-2-хлор-3-триізопропілсілілоксибензонітрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,41 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 1,31 (м, 3H), 1,13 (д, 18H).

Стадія С: (3-хлор-2-ціано-4-триізопропілсілілокси-феніл)боронова кислота

1,50 г 6-бром-2-хлор-3-триізопропілсілілоксибензонітрилу (3,85 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$  і охолоджували до -78 °С з сухим льодом і ацетоном. Додали 1,85 мл  $^n\text{BuLi}$  (4,63 ммоль, 2,5 М в гексані) і суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додали 0,853 мл триетилборату (5,01 ммоль, 1,3 екв) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували EtOAc, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання (3-хлор-2-ціано-4-триізопропілсілілокси-феніл)боронової кислоти.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,52 (ушир. с, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 1,34 (м, 3H), 1,07 (д, 18H).

Приготування 5y: [2-хлор-3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокс]-триізопропілсилан

## Стадія А: 2-хлор-3-триізопропілсілілокси-фенол

До перемішуваного розчину 10,0 г 2-хлорбензол-1,3-діолу (69,17 ммоль) в 100 мл сухого MeCN, додали 19,12 г карбонату калію (138,35 ммоль, 2 екв) і 16,15 мл TIPSCl (76,09 ммоль, 1,1 екв). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин. Карбонат калію видалили шляхом фільтрування, а потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Цей неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-хлор-3-триізопропілсілілокси-фенолу у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,01 (т, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 5,62 (ушир. с, 1H), 1,33 (м, 3H), 1,14 (д, 18H).

## Стадія В: [2-хлор-3-(метоксиметокси)фенокси]-триізопропілсилан

4,70 г 2-хлор-3-триізопропілсілілокси-фенолу (15,62 ммоль) розчинили в 50 мл сухого ТГФ, а потім охолоджували до 0 °C в атмосфері аргону. Потім повільно додали 0,687 г NaH (17,18 ммоль, 1,1 екв, 60 % у мінеральній олії) і перемішували протягом 15 хвилин при цій температурі. Після додавання 1,41 мл MOMCl (18,74 ммоль, 1,2 екв) отриману суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. З реакційної суміші видалили неорганічні речовини шляхом фільтрації. Фільтрат випарили при зниженому тиску для отримання [2-хлор-3-(метоксиметокси)фенокси]-триізопропілсилану у вигляді світло-жовтої олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,03 (т, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,33 (м, 3H), 1,14 (д, 18H).

## Стадія С: [2-хлор-3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилан

5,39 г [2-хлор-3-(метоксиметокси)фенокси]-триізопропілсилану (15,62 ммоль) розчинили в 50 мл сухого ТГФ, а потім охолоджували до -78 °C в атмосфері аргону. Потім додали 7,50 мл бутиллітію (18,74 ммоль, 1,2 екв, 2,5 М в гексані). Отриману суміш перемішували протягом 90 хвилин. До орто-літєвого проміжного продукту додали 4,78 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (23,43 ммоль, 1,5 екв). Після 30 хвилин перемішування при -78 °C спостерігали повне перетворення. Суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували етилацетатом, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання [2-хлор-3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану у вигляді жовтої олії.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,52 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,35 (с, 12H), 1,33 (м, 3H), 1,14 (д, 18H).

Приготування 6a: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

186,6 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4a) (310,3 ммоль) і 99,99 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (372,3 ммоль) розчинили в 1,2 л ТГФ, а потім додали 202,2 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (620,6 ммоль), розчиненого в 300 мл води. Потім додали 11,0 г AtaPhos (15,51 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння із зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6a.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,27 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,16/7,14 (д, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,74/6,73 (т, 1H), 6,34/6,36 (д, 1H), 5,55/5,52 (м, 1H), 5,54/5,41 (дд, 1H), 4,06 (кв, 2H), 3,68/3,54 (м, 2H), 3,10/3,07 (дд, 1H), 2,44 (дд, 1H), 1,98/1,90 (ушир. с, 1H), 1,85/1,83 (с, 3H), 1,79 (ушир. с, 2H), 1,64 (ушир. с, 1H), 1,59 (ушир. с, 1H), 1,54 (ушир. с, 1H), 1,09/1,08 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 663,1728 і 663,1717.

Приготування 6b: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноат

2,52 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноату (Приготування 4b) (4,1 ммоль) і 2,2 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (8,2 ммоль) розчинили у 30 мл

1,4-діоксану, потім додали 2,67 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8,2 ммоль), розчиненого в 15 мл води. Потім додали 284 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,41 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 100 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 7 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ . Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6b.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,27 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,76-8,61 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (дм, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,30 (дм, 1H), 5,46 (дд, 1H), 5,30 (д, 1H), 5,25 (д, 1H), 4,07 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,16 (дд, 1H), 2,49 (дд, 1H), 1,80 (с, 3H), 1,08 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 671,1533.

Приготування 6с: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

Приготування 6q: Етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

174,0 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4с) (294,2 ммоль) і 94,81 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (353,0 ммоль) розчинили в 1,18 л ТГФ, а потім додали 191,7 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (588,4 ммоль), розчиненого в 300 мл води. Потім додали 10,41 г  $\text{AtaPhos}$  (14,71 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ . Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Пару діастереомерів, які елюються раніше, зібрали як Приготування 6q.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,44 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,02/7,00 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,95/6,94 (д, 1H), 6,73 (т, 1H), 6,21/6,19 (д, 1H), 5,87 (дд, 1H), 5,71 (т, 1H), 5,55/5,49 (т, 1H), 5,47/5,34 (дд, 1H), 4,10 (д, 1H), 4,08 (кв, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,23 (дд, 1H), 2,33 (дд, 1H), 2,22/2,21 (т, 3H), 2,03-1,49 (м, 6H), 1,11/1,10 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 653,1518.

Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6с.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,40 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,81/6,80 (т, 1H), 6,38/6,36 (д, 1H), 5,89 (дд, 1H), 5,69 (т, 1H), 5,56/5,52 (т, 1H), 5,56/5,43 (дд, 1H), 4,05 (кв, 2H), 3,68 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,13 (дд, 1H), 2,36 (дд, 1H), 1,95/1,94 (с, 3H), 1,82-1,51 (м, 6H), 1,09 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 653,1485 і 653,1492.

Приготування 6d: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

36,3 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4d) (63,3 ммоль) і 18,7 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (69,6 ммоль) розчинили в 400 мл ТГФ, а потім додали 32,6 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (100,0 ммоль), розчиненого в 100 мл води. Потім додали 1,8 г  $\text{AtaPhos}$  (2,5 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ . Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6d.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,40 (с, 1H), 8,58/8,57 (с, 1H), 7,80/7,79 (д, 1H), 7,15 (тм, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,54 (дд, 1H), 6,39 (дм, 1H), 5,69 (дм, 1H), 5,57 (м, 1H), 5,55/5,43 (дд, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,68 (м, 1H), 3,54 (м,

1H), 3,33 (с, 3H), 3,13 (тд 1H), 2,36 (м, 1H), 1,94/1,93 (с, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,71-1,48 (м, 3H), 1,09 (тд, 3H).

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 635,0.

Приготування 6е: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

2,013 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4е) (4,0 ммоль) і 1,396 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (5,2 ммоль) розчинили в 16 мл 1,4-діоксану, потім додали 2,607 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,0 ммоль), розчиненого у 4 мл води. Потім додали 57 мг AtaPhos (0,08 ммоль), промили азотом і нагрівали при 110 °С за допомогою мікрохвильового опромінення, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 5 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6е.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,40 (ушир. с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,18 (тд, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,77 (т, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 5,67 (д, 1H), 5,40 (дд, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,00 (дд, 1H), 2,42 (дд, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,07 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 565,1187.

Приготування 6f: Етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноат

11,11 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 4f) (17,28 ммоль) і 7,0 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (26,0 ммоль) розчинили в 100 мл 1,4-діоксану, потім додали 11,4 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,0 ммоль), розчиненого в 50 мл води. Потім додали 1,22 г AtaPhos (1,73 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 6 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6f.

МС: (M+H) = 705,0.

Приготування 6g: Етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

547 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 4g) (0,752 ммоль) і 403 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (1,5 ммоль) розчинили у суміші 5 мл ТГФ і 5 мл 1,4-діоксану, потім додали 652 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 ммоль), розчиненого в 5 мл води. Потім додали 53 г AtaPhos (0,075 ммоль), промили азотом, нагрівали при 100 °С за допомогою мікрохвильового опромінення доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 6 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6g.

МС: (M+H) = 669,0.

Приготування 6h: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

22,0 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4h) (34,84 ммоль) і 11,23 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (41,80 ммоль) розчинили в 200 мл ТГФ, а потім додали 34,05 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104,5 ммоль), розчиненого в 200 мл води. Потім додали 2,46 г AtaPhos (3,48 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш

розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 7 за допомогою 2 М НСІ. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6h.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,30 (с, 1H), 8,61/8,60 (с, 1H), 7,26/7,23 (д, 1H), 7,19/7,17 (д, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 5,56/5,53 (м, 1H), 5,53/5,42 (м, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,68/3,56 (м, 2H), 3,59/3,58 (с, 3H), 3,15 (м, 1H), 2,42 (дд, 1H), 2,03-1,89 (ушир. с, 1H), 1,86/1,84 (с, 3H), 1,79 (ушир. с, 2H), 1,71-1,48 (ушир. с, 3H), 1,10 (тд, 3H).

МС: (M+H) = 693,0.

Приготування 6i: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат

Приготування 6n: метил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат

13,17 г метил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 4i) (28,12 ммоль) і 10,57 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (39 0,37 ммоль) розчинили в 100 мл 2-Ме-ТГФ, а потім додали 40 мл ТВАОН (1 М водного розчину). Потім додали 893 мг  $\text{AtaPhos}$  (1,406 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили  $\text{EtOAc}$  і 1 мл НСІ (2 М водного розчину), потім промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 6n.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10,22 (ушир. с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,66 (м, 2H), 5,45 (дд, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,93 (дд, 1H), 2,66 (дд, 1H), 2,62 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,15 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 483,1137.

Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6i.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10,26 (ушир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,97 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,65 (м, 2H), 5,30 (дд, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,99 (дд, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,54 (дд, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,15 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 483,1126.

Приготування 6j: метил-(2R)-2-[6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

Приготування 6o: метил-(2R)-2-[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

2,25 г метил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноату (Приготування 4i) (2,67 ммоль) і 1,76 г 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (8,0 ммоль) розчинили у 15 мл 2-Ме-ТГФ, а потім додали 2,75 г  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (10,0 ммоль). Потім додали 309 мг  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,267 ммоль), промили азотом, нагрівали при 100 °С за допомогою мікрохвильового опромінення, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили етилацетатом і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 5 за допомогою 2 М НСІ. Після поділу фаз органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 6j.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,44 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,05 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,70 (м, 2H), 5,47 (дд, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,95 (дд, 1H), 2,68 (дд, 1H), 2,62 (м, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,15 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 449,1509.

Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6o.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,64 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,94 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,66 (м, 2H), 5,28 (дд, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,97 (дд, 1H), 2,64 (м, 2H), 2,58 (дд, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,14 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 449,1540.

Приготування 6к: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

5,0 г етил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4j) (9,33 ммоль) і 3,22 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (12,0 ммоль) розчинили в 60 мл ТГФ, а потім додали 6,52 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,0 ммоль), розчиненого в 20 мл води. Потім додали 330 мг AtaPhos (0,466 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 65 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6к.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 суміш діастереомерів): 10,24 (ушир. с, 1H), 8,52/8,51 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,01 (дм, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,35 (м, 1H), 5,55/5,51 (м, 1H), 5,50 (дд, 1H), 5,37 (дд, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,65 (дд, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 1,98/1,97 (с, 3H), 1,79 (м, 2H), 1,68-1,47 (м, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,06 (тд, 3H).

МС: (M+H) = 597,2.

Приготування 6l: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

472 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4к) (0,90 ммоль) і 403 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (1,5 ммоль) розчинили в 10 мл 1,4-діоксану, потім додали 652 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 ммоль), розчиненого у 2 мл води. Потім додали 64 мг AtaPhos (0,09 ммоль), промили азотом, нагрівали при 110 °С за допомогою мікрохвильового опромінення, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 5 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6l.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,34 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,89 (дм, 1H), 6,69 (м, 1H), 6,19 (дм, 1H), 5,34 (дд, 1H), 4,08 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,01 (дд, 1H), 2,49 (дд, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,07 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 537,1247.

Приготування 6m: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

10,59 г етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4l) (17,87 ммоль) і 5,76 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (21,45 ммоль) розчинили в 100 мл ТГФ, а потім додали 11,64 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,74 ммоль), розчиненого в 30 мл води. Потім додали 1,26 г AtaPhos (1,79 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6m.

МС: (M+H) = 607,0.

Приготування 6р: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

9,18 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-бром-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4о) (14,82 ммоль) і 5,17 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (19,26 ммоль) розчинили в 50 мл ТГФ, а потім додали 6,52 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ммоль), розчиненого у 20 мл води. Потім додали 525 мг AtaPhos (0,74 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім

розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М НСІ. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6р.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,33 (ушир. с, 1H), 8,63/8,62 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,30 (м, 1H) 7,19/7,17 (д, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 6,76/6,76 (дд, 1H), 6,34/6,29 (д, 1H), 5,56/5,53 (м, 1H) 5,54/5,42 (дд, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,68/3,54 (м, 2H), 3,11/3,08 (дд, 1H), 2,44 (дд, 1H), 2,05-1,89 (м, 1H), 1,86/1,84 (с, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,72-1,45 (м, 3H), 1,09/1,08 (т, 3H).

МС: (M+H) = 681,0.

Приготування 6г: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2R)тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноат

7,22 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2R)тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 4р) (12,00 ммоль) і 4,83 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (18,00 ммоль) розчинили в 60 мл діоксану, а потім додали 7,82 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (24,00 ммоль), розчиненого в 30 мл води. Потім додали 708 мг  $\text{AtaPhos}$  (1,00 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 6 за допомогою 2 М НСІ. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6г.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,25 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 7,14 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,70 (т, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,43 (дд, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,97 (дд, 1H), 3,93 (дд, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 2,97 (дд, 1H), 2,48 (дд, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,82 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,05 (т, 3H).

Приготування 6с: Етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат (суміш діастереоізомерів)

9,17 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноату (Приготування 4с) (15,35 ммоль) і 4,95 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (18,42 ммоль) розчинили в 50 мл ТГФ, а потім додали 15,00 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (46,05 ммоль), розчиненого в 50 мл води. Потім додали 1,09 г  $\text{AtaPhos}$  (1,54 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім більшість летких речовин випарили при зниженому тиску і розбавили сольовим розчином. рН довели до 6 за допомогою 2 М НСІ і суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 6с у вигляді суміші діастереоізомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,26 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,82-6,68 (м, 1H), 6,33/6,19 (дд, 1H), 5,36/5,29 (дд, 1H), 4,83-4,64 (м, 2H), 4,09/4,04 (кв, 2H), 3,15/3,01 (дд, 1H), 2,50/2,37 (дд, 1H), 2,32/1,85 (с, 3H), 1,11/1,07 (т, 3H).

Приготування 6т: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілокси)феніл]пропаноат

9,18 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-бром-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілокси)феніл]пропаноату (Приготування 4т) (14,82 ммоль) і 5,17 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (19,26 ммоль) розчинили в 50 мл ТГФ, а потім додали 6,52 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20 ммоль), розчиненого у 20 мл води. Потім додали 525 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,74 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, а потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М НСІ. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і

етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються пізніше, зібрали як Приготування 6t.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{31}ClF_2N_2O_6S$ : 680,1559; знайдено: 681,1618 і 681,1624 двох ізомерів.

5 Приготування 6u: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

1,407 г (2 ммоль) Приготування 4u і 699 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,6 ммоль) розчинили в 25 мл ТГФ, а потім  
10 додали 912 мг  $Cs_2CO_3$  (2,8 ммоль), розчиненого у 15 мл води. Потім додали 71 мг AtaPhos (0,1 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 90 °C, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 6 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізмери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 6u.

MC:  $(M+H)^+ = 764,6$ .

20 Приготування 6v: етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXXIV) і Приготування 5a як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приготування 6v у вигляді суміші діастереомерів.

MC (ESI<sup>+</sup>): 777,2.

25 Приготування 6w: Етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

186,6 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4a) (310,3 ммоль) і 99,99 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (372,3 ммоль)  
30 розчинили в 1,2 л ТГФ, а потім додали 202,2 г  $Cs_2CO_3$  (620,6 ммоль), розчиненого в 300 мл води. Потім додали 11,0 г AtaPhos (15,51 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізмери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Пару діастереомерів, які елюються раніше, зібрали як Приготування 6w.

40 HRMS:  $(M+H) = 663,1717$  і  $663,1746$ .

Приготування 6x: етил-(2S)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

186,6 г етил-(2S)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4w) (310,3 ммоль) і 99,99 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (372,3 ммоль)  
45 розчинили в 1,2 л ТГФ, а потім додали 202,2 г  $Cs_2CO_3$  (620,6 ммоль), розчиненого в 300 мл води. Потім додали 11,0 г AtaPhos (15,51 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 8 за допомогою 2 М HCl. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 6x у вигляді суміші діастереоізомерів.

55 MC:  $(M+H) = 663,2$ .

Приготування 7a: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

132,3 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6a) (199,5



ммоль), 43,17 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (299,3 ммоль) і 94,20 г  $\text{PPh}_3$  (359,1 ммоль) розчинили в 1 л сухого толуолу, а потім додали 78,09 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (339,2 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. 980 мл толуолу випарили, а потім додали 500 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , суміш перемішували і обробили ультразвуком. Осаджені білі кристали відфільтрували, промили  $\text{Et}_2\text{O}$  для отримання 65,9 г чистого трифенілфосфіноксиду. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc}$  і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання Приготування 7а.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 789,2$ .

Приготування 7b: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат 4,94 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6a) (7,5 ммоль), 1,34 г 2-(диметиламіно)етанолу (15 ммоль) і 3,94 г  $\text{PPh}_3$  (15 ммоль) розчинили в 30 мл сухого толуолу, потім додали 3,45 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (15 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання Приготування 7b.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 734,2$ .

Приготування 7c: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату

11,55 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6c) (7,5 ммоль), 5,77 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (40 ммоль) і 10,49 г  $\text{PPh}_3$  (40 ммоль) розчинили в 100 мл сухого толуолу, потім додали 9,21 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (40 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання Приготування 7c.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 695,2$ .

Приготування 7d: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

2,87 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6c) (5,05 ммоль), 1,35 г 2-(диметиламіно)етанолу (15,15 ммоль) і 3,98 г  $\text{PPh}_3$  (15,15 ммоль) розчинили в 100 мл сухого толуолу, потім додали 3,49 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (15,15 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc}$  і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання Приготування 7d.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 724,2$ .

Приготування 7e: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

19,05 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6d) (30 ммоль), 8,65 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (60 ммоль) і 15,74 г  $\text{PPh}_3$  (60 ммоль) розчинили в 200 мл сухого толуолу, а потім додали 13,81 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (60 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc}$  і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання Приготування 7e.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 761,2$ .

Приготування 7f: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

13,5 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6h) (13,5 ммоль), 5,62 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (39 ммоль) і 10,22 г

$\text{PPh}_3$  (39 ммоль) розчинили в 250 мл сухого толуолу, а потім додали 10,22 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (39 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7f.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 819,0$ .

Приготування 7g: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

9,86 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6k) (6,46 ммоль), 1,73 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (12,0 ммоль) і 3,15 г  $\text{PPh}_3$  (12,0 ммоль) розчинили в 40 мл сухого толуолу, потім додали 2,76 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (12,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7g.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 723,2$ .

Приготування 7h: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

6,60 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6m) (10,87 ммоль), 2,88 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (20 ммоль) і 5,25 г  $\text{PPh}_3$  (20 ммоль) розчинили в 450 мл сухого толуолу, потім додали 4,61 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (20 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7h.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 733,2$ .

Приготування 7i: Етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-5-(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноат

5,30 г етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 6f) (7,5 ммоль), 2,16 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (15 ммоль) і 3,93 г  $\text{PPh}_3$  (15 ммоль) розчинили в 30 мл сухого толуолу, потім додали 3,45 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (15 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7i.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 831,0$ .

Приготування 7j: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

6,85 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6p) (10,06 ммоль), 2,90 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (20,12 ммоль) і 5,27 г  $\text{PPh}_3$  (20,12 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу, потім додали 4,63 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (20,12 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7j.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 681,0$ .

Приготування 7k: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

Стадія А: 5-Бром-4-хлор-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин

9,39 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (25 ммоль), 9,00 г 2-(2,3-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (37,5 ммоль), 16,29 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (50 ммоль) і 0,912 г  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,25 ммоль) помістили в 250-мл колбу. Додали 100 мл ТГФ і 50 мл води, а потім перемішували при 70 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні

шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 9,07 (с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,46 (м, 2H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{S}$ : 359,8935, знайдено: 360,9013 (M+H).

5 Стадія В: Етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

8,3 г 5-бром-4-хлор-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (23 ммоль), 7,48 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (25,4 ммоль) і 26,23 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (80,5 ммоль) помістили в 250-мл колбу. Додали 100 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином, pH довели до 6-7 за допомогою 2 M HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання продукту Стадії В у вигляді суміші діастереоізомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,71 (д, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,19 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,89 (т, 1H), 5,83/5,71 (дд, 1H), 5,60/5,56 (т, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,75-3,18 (м, 4H), 1,99-1,56 (м, 4H), 1,82 (м, 2H), 1,15/1,16 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrF}_2\text{H}_2\text{O}_5\text{S}$ : 618,0636, знайдено: 619,0695 (M+H).

20 Стадія С: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

8,75 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-бром-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (14,1 ммоль) і 4,92 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (18,3 ммоль) розчинили в 50 мл ТГФ, а потім додали 6,11 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18,8 ммоль), розчиненого в 20 мл води. Потім додали 0,5 г AtaPhos (0,7 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином і екстрагували ДХМ. Органічні об'єднані шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Пару діастереоізомерів, які елюються пізніше, зібрали у вигляді продукту Стадії С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 10,24 (ушир. с, 1H), 8,66/8,65 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,74 (т, 1H), 6,38/6,32 (д, 1H), 5,55 (м, 1H), 5,45 (дд, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,68/3,54 (м, 2H), 3,32 (дд, 1H), 2,47 (дд, 1H), 2,06-1,48 (м, 6H), 1,90/1,88 (с, 3H), 1,07/1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : 680,1559, знайдено: 681,1618 / 681,1624 (M+H).

40 Стадія D: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

6,49 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (9,5 ммоль), 2,75 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (19 ммоль) і 4,98 г  $\text{PPh}_3$  (19 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу, потім додали 4,38 г ди-трт-бутилазодикарбоксилату (19 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Тoluол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7k.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , 1:1 суміш діастереомерів): 8,67 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 3H), 7,13 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,72 (т, 1H), 6,33/6,28 (д, 1H), 5,54/5,51 (м, 1H), 5,45 (дд, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,03 (м, 2H), 3,68/3,54 (м, 2H), 3,02/2,99 (дд, 1H), 2,69 (т, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,46 (ушир. с, 4H), 2,22 (ушир. с, 4H), 2,08 (с, 3H), 2,03-1,46 (м, 6H), 1,93/1,92 (с, 3H), 1,05 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : 806,2716, знайдено: 807,2763/807,2793 (M+H).

Приготування 7l: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(диметиламіно)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

6,85 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6t) (10,06 ммоль), 1,793 г N,N-диметилетаноламіну (20,12 ммоль) і 5,27 г  $\text{PPh}_3$  (20,12 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу, потім додали 4,63 г ди-трт-бутилазодикарбоксилату (20,12 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Тoluол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7l.

МС:  $(M+H)^+ = 752,6$ .

Приготування 7m: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

862 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6a) (1,3 ммоль), 338 мг N-(2-гідроксietил)піперазину (2,6 ммоль) і 682 мг PPh<sub>3</sub> (2,6 ммоль) розчинили в 25 мл сухого толуолу, а потім додали 600 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (2,6 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили, а потім додали 5 мл Et<sub>2</sub>O, суміш перемішували і обробили ультразвуком. Осаджені білі кристали відфільтрували, промили Et<sub>2</sub>O. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7m.

МС:  $(M+H)^+ = 775,2$ .

Приготування 7n: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

862 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6a) (1,3 ммоль), 411 мг 2-(4-етилпіперазин-1-іл)етанолу (2,6 ммоль) і 682 мг PPh<sub>3</sub> (2,6 ммоль) розчинили в 25 мл сухого толуолу, а потім додали 600 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (2,6 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили, а потім додали 5 мл Et<sub>2</sub>O, суміш перемішували і обробили ультразвуком. Осаджені білі кристали відфільтрували, промили Et<sub>2</sub>O(PPh<sub>3</sub>O). Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7n.

МС:  $(M+H)^+ = 802,4, 803,4$ .

Приготування 7o: Етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

132,3 г етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6w) (199,5 ммоль), 43,17 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (299,3 ммоль) і 94,20 г PPh<sub>3</sub> (359,1 ммоль) розчинили в 1 л сухого толуолу, а потім додали 78,09 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (339,2 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. 980 мл толуолу випарили, а потім додали 500 мл Et<sub>2</sub>O, суміш перемішували і обробили ультразвуком. Осаджені білі кристали відфільтрували, промили Et<sub>2</sub>O для отримання 65,9 г чистого трифенілфосфіноксиду. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7o.

МС:  $(M+H)^+ = 789,2$ .

Приготування 7p: Етил-(2S)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

132,3 г етил-(2S)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6x) (199,5 ммоль), 43,17 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (299,3 ммоль) і 94,20 г PPh<sub>3</sub> (359,1 ммоль) розчинили в 1 л сухого толуолу, а потім додали 78,09 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (339,2 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. 980 мл толуолу випарили, а потім додали 500 мл Et<sub>2</sub>O, суміш перемішували і обробили ультразвуком. Осаджені білі кристали відфільтрували, промили Et<sub>2</sub>O для отримання 65,9 г чистого трифенілфосфіноксиду. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 7p.

МС:  $(M+H)^+ = 789,2$ .

Приготування 8a: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

199,5 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7a) розчинили в 1 л етанолу, потім додали 1 л 1,25 М HCl в EtOH і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину EtOH випарили, а потім додали Et<sub>2</sub>O і осад солі HCl (тверду білу

речовину) відфільтрували, промили Et<sub>2</sub>O. Сіль HCl обережно обробили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання Приготування 8a.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,53 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,53 (т, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,46 (дд, 1H), 4,22 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,53 (ушир. с, 4H), 2,44 (дд, 1H), 2,36 (ушир. с, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 704,2235, знайдено: 705,2288 (M+H).

Приготування 8b: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

5,60 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7b) розчинили у 40 мл етанолу, потім додали 20 мл 1,25 М HCl в EtOH і суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Обережно додали воду і насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 8b.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,53 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,71 (дм, 1H), 6,52 (м, 1H), 6,18 (дм, 1H), 5,46 (дд, 1H), 4,20 (т, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,69 (т, 2H), 2,43 (дд, 1H), 2,22 (с, 6H), 1,88 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 649,1813, знайдено: 650,1887 (M+H).

Приготування 8с: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

184 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7с) розчинили в 1 л етанолу, потім додали 1 л 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину EtOH випарили, а потім додали Et<sub>2</sub>O і осад солі HCl (тверду білу речовину) відфільтрували, промили Et<sub>2</sub>O. Сіль HCl обережно обробили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8с.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,55 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,99 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,59 (т, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,88 (дд, 1H), 5,72 (т, 1H), 5,47 (дд, 1H), 4,27 (т, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,95 (дд, 1H), 2,77 (т, 2H), 2,53 (ушир. с, 4H), 2,35 (дд, 1H), 2,30 (ушир. с, 4H), 2,13 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 694,2028, знайдено: 695,2106 (M+H).

Приготування 8d: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

30 мл 1,25 М HCl в EtOH додали до 1,5 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7d) і суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш обережно розбавили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8d.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,56 (ушир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,99 (тд, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,59 (тд, 1H), 6,23 (дд, 1H), 5,88 (дд, 1H), 5,71 (т, 1H), 5,48 (дд, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,96 (дд, 1H), 2,71 (т, 2H), 2,35 (дд, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,98 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 639,1606, знайдено: 640,1679 (M+H).

Приготування 8е: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

30 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-д]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7е) розчинили в 200 мл EtOH, а потім додали 200 мл 1,25 М HCl в EtOH і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і реакційну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому

тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8е.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,55 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,99 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,60 (т, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,69 (д, 1H), 5,48 (дд, 1H), 4,28 (т, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,95 (дд, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,51 (ушир. с, 4H), 2,34 (дд, 1H), 2,31 (ушир. с, 4H), 2,13 (ушир. с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 676,2122, знайдено: 677,2194 (M+H).

Приготування 8f: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-6-(5-хлор-2-фурил)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

200 мл 1,25 М HCl в EtOH додали до 7 ммоль етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-5-(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 7i) і суміш перемішували при 80 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До реакційної суміші додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8f.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,56 (ушир. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,99 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,59 (т, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,74 (д, 1H), 5,48 (дд, 1H), 4,28 (т, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,95 (дд, 1H), 2,79 (т, 2H), 2,58 (ушир. с, 4H), 2,44 (ушир. с, 4H), 2,35 (дд, 1H), 2,23 (ушир. с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 710,1733, знайдено: 711,1797 (M+H).

Приготування 8g: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

19 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7f) розчинили в 300 мл етанолу, а потім додали 150 мл 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8g.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,57 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,97 (тд, 1H), 6,93 (дд, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,53 (т, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,46 (дд, 1H), 4,23 (м, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,95 (дд, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,72 (ушир. с, 4H), 2,68 (ушир. с, 4H), 2,41 (дд, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,07 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 734,2341, знайдено: 735,2406 (M+H).

Приготування 8h: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

6 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7g) розчинили в 100 мл етанолу, потім додали 40 мл 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і реакційну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8h.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,53 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,99 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,58 (т, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,42 (дд, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 2,90 (дд, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,49 (ушир. с, 4H), 2,41 (дд, 1H), 2,27 (ушир. с, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,17 (т, 3H), 1,05 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 638,2330, знайдено: 639,2377 (M+H).

Приготування 8i: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

10 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7h) розчинили в 100 мл етанолу, а потім додали 40 мл 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину EtOH випарили, потім додали насичений розчин

NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8i.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,53 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,70 (дм, 1H), 6,52 (м, 1H), 6,05 (дм, 1H), 5,41 (дд, 1H), 4,25 (т, 2H), 4,05 (м, 2H), 2,97 (дд, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,51 (ушир. с, 4H), 2,42 (дд, 1H), 2,26 (ушир. с, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,08 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 648,2173, знайдено: 649,2275 (M+H).

Приготування 8j: Етил-(2R)-2-[5-[5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-піридил]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (суміш діастереоізомерів)

Стадія А: Етил-(2R)-2-[5-[5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-піридил]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

1.504 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4a) (2,50 ммоль) і 1,052 г 1-[2-[[3-хлор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]окси]етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5q) (2,66 ммоль) розчинили в 15 мл ТГФ, а потім додали 1,63 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,00 ммоль), розчиненого в 5 мл води. Потім додали 177 мг AtaPhos (0,25 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, потім очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В: Етил-(2R)-2-[5-[5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-піридил]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (суміш діастереоізомерів)

Отриманий етил-(2R)-2-[5-[5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-піридил]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат розчинили в 50 мл етанолу, потім додали 10 мл 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Обережно додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8j у вигляді суміші діастереоізомерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,57 (ушир. с, 1H), 8,65/8,64 (с, 1H), 8,07/7,68 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,98/6,96 (тд, 1H), 6,72/6,70 (дд, 1H), 6,54/6,48 (тд, 1H), 6,29/6,05 (дд, 1H), 5,55/5,42 (дд, 1H), 4,60-4,41 (м, 2H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,05/2,92 (дд, 1H), 2,72/2,69 (т, 2H), 2,48-2,12 (м, 9H), 2,09 (с, 3H), 2,08/1,90 (с, 3H), 1,10/1,05 (т, 3H).

МС (M+H): 706,2.

Приготування 8k: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

7,85 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7j) (9,72 ммоль) розчинили в 70 мл етанолу, а потім додали 50 мл 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, потім додали воду і насичений розчин NaHCO<sub>3</sub>, і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8k.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,54 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,53 (т, 1H), 6,19 (д, 1H), 5,46 (дд, 1H), 4,23 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,92 (дд, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,50 (ушир. с, 4H), 2,43 (дд, 1H), 2,25 (ушир. с, 4H), 2,10 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 722,2141, знайдено: 723,2211 (M+H).

Приготування 8l: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

Стадія А: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

12.47 г етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4a) (20,7 ммоль) і 8,20 г 2-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Приготування 5d) (29,0 ммоль) розчинили в 145 мл ТГФ, а потім додали 13,50 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,50 ммоль), розчиненого в 48 мл води. Потім додали 1,17 г AtaPhos (1,66 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при температурі кипіння зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім більшу частину летких речовин випарили і залишок розбавили сольовим розчином. рН довели до 6 за допомогою 2 М НСІ, і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, потім очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Пару діастереоізомерів, які елюються пізніше, зібрали як етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат.

Стадія В: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

Продукт Стадії А розчинили в 300 мл етанолу, потім додали 150 мл 1,25 М НСІ в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, потім обережно додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8l.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,52 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,22 (т, 2H), 7,14 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,53 (т, 1H), 6,18 (д, 1H), 5,45 (дд, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,91 (дд, 1H), 2,44 (дд, 1H), 1,89 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 592,1235; знайдено 593,1307 (M+H).

Приготування 8m: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

9,72 ммоль етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7k) розчинили в 70 мл етанолу, а потім додали 60 мл 1,25 М НСІ в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали лід і насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8m.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,54 (ушир. с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 3H), 7,09 (м, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,52 (т, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,47 (дд, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 2,86 (дд, 1H), 2,72 (м, 2H), 2,53 (дд, 1H), 2,51 (ушир. с, 4H), 2,39 (ушир. с, 4H), 2,19 (ушир. с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,04 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 722,2141; знайдено 723,2177 (M+H).

Приготування 8n: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(диметиламіно)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

7,85 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(диметиламіно)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]-4-іл]оксипіримідин-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7l) (9,72 ммоль) розчинили в 70 мл етанолу потім додали 50 мл 1,25 М НСІ в етанолі, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, потім додали воду і насичений розчин NaHCO<sub>3</sub>, і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 8n.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 667,8.

Приготування 8o: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

900 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 7m) розчинили в 5 мл етанолу, а потім додали 5 мл 1,25 М НСІ в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, а потім додали Et<sub>2</sub>O, і осад солі НСІ (тверду



білу речовину) відфільтрували і промили Et<sub>2</sub>O. Сіль HCl обережно обробили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання Приготування 8o.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 691,0.

5 Приготування 8p: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат  
952 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-іл-оксифеніл)пропаноату  
(Приготування 7п) розчинили в 5 мл етанолу, а потім додали 5 мл 1,25 М HCl в етанолі і суміш  
10 перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, а потім додали Et<sub>2</sub>O і осад солі HCl (тверду білу речовину) відфільтрували і промили Et<sub>2</sub>O. Сіль HCl обережно обробили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання Приготування 8p.

15 МС: (M+H)<sup>+</sup> = 719,2.

Приготування 8q: Етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат  
199,5 ммоль етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-іл-оксифеніл)пропаноату  
20 (Приготування 7o) розчинили в 1 л етанолу, потім додали 1 л 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, а потім додали Et<sub>2</sub>O і осад солі HCl (тверду білу речовину) відфільтрували і промили Et<sub>2</sub>O. Сіль HCl обережно обробили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання Приготування 8q.

25 МС: (M+H) = 705,2.

Приготування 8r: Етил-(2S)-2-[(5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат  
199,5 ммоль етил-(2S)-2-[(5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-іл-оксифеніл)пропаноату  
30 (Приготування 7p) розчинили в 1 л етанолу, потім додали 1 л 1,25 М HCl в етанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, а потім додали Et<sub>2</sub>O, осад солі HCl (тверду білу речовину) відфільтрували і промили Et<sub>2</sub>O. Сіль HCl обережно обробили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання Приготування 8r.

35 МС: (M+H) = 705,2.

Якщо не зазначено інше, більшість сполук Приготування 9aa-9eg отримали з використанням Загальних методик 9A-9H, описаних нижче.

40 Загальна методика 9A:

Відповідний ацеталь (1,0 екв.) перемішували з розчином 2N HCl (3 мл/ммоль) при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до 0 °C, потім порціями додали NaOH (5,7 екв.). pH довели до 8 за допомогою 10 % розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і потім порціями додавали боргідрид натрію (2,0 екв.), підтримуючи температуру  
45 при 5 °C, і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

Загальна методика 9B:

50 Відповідний ацеталь (1,0 екв.) перемішували з розчином 1N HCl (3 мл/ммоль) при 50 °C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш охолодили до 0 °C, потім порціями додали NaOH (2,85 екв.). pH довели до 8 за допомогою 10 % розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і потім порціями додавали боргідрид натрію (2,0 екв.), підтримуючи температуру при 5 °C, і перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над  
55 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

Загальна методика 9C:

60 До суміші відповідного гідрохлориду амідину (1,2 екв.) і (E)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1, 1,0 екв.) у сухому метанолі (0,5 мл/ммоль) порціями додали метоксид натрію (1,2 екв.) і суміш перемішували при 75 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш

охолодили і концентрували при зниженому тиску. До залишку додали воду і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

5 Загальна методика 9D:

До суміші відповідного гідрохлориду гідразину (1,2 екв.) і (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1, 1,0 екв.) у сухому метанолі (0,5 мл/ммоль) порціями додали метоксид натрію (1,2 екв.) і суміш перемішували при 75 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили і концентрували при зниженому тиску. До залишку додали воду і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

10 Загальна методика 9E:

До розчину відповідної похідної метилсульфонілу (Приготування 9a3, 1,0 екв.) у сухому ацетонітрілі (3 мл/ммоль) додали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 екв.) і відповідний амін (1,5 екв.), і перемішували при 70 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили, фільтрували, осад промили EtOAc, потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

20 Загальна методика 9F:

До розчину 1Н-піразолу (1,0 екв.) в ДМФ (0,5 мл/ммоль) додали КОН (1,0 екв.) і отриману суміш потім охолоджували до 0 °С, по краплях додали відповідний галогенід (1,0 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили ДХМ і промили водою. Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

25 Загальна методика 9G:

До суспензії гідриду натрію (1,10 екв.) у тетрагідрофурані (0,20 мл/ммоль) по краплях додавали розчин піразолу (1,0 екв.) у тетрагідрофурані (0,12 мл/ммоль), при цьому підтримуючи температуру при 20 °С. Після того, як суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, додали відповідний галогенід (1,20 екв.) і суміш додатково перемішували при тій же температурі протягом ще 16 годин. Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Після завершення отриманий осад фільтрували, фільтрат концентрували, потім залишок вилили у суміш води і етилацетату. Фази відокремили і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою дистиляції.

35 Загальна методика 9H:

До розчину відповідного алкілу піразолу (1,0 екв.) у сухому тетрагідрофурані (1,5 мл/ммоль) по краплях додавали н-бутиллітій (1,10 екв.) при -70 °С. Суміш перемішували додатково при тій же температурі протягом 30 хвилин; потім залишили нагріватися до 0 °С приблизно протягом 30 хвилин, і охолодили на бані з сухим льодом. По краплях додавали N,N-диметилформамід (1,10 екв.) при -70 °С, потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш охолодили до 15 °С і насичений розчин хлориду амонію по краплях додавали до суміші при 15 °С, потім суміш вилили у насичений розчин хлориду амонію. Фази відокремили, водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину відповідного неочищеного альдегіду (1,0 екв.) в етанолі (0,5 мл/ммоль) порціями додавали боргідрид натрію (1,30 екв.) при -15 °С, потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш вилили на подрібнений лід і перемішували протягом 16 годин. Осад відфільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Олійну фазу відокремили і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували досуха.

50 Приготування 9a1: (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-он

55 502,1 г 1,1-диметоксипропан-2-ону (4,25 моль) і 506,4 г 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну (4,25 моль) змішали у 2 л колбі і перемішували при 105 °С протягом 3 годин. Отриманий MeOH безперервно видаляли за допомогою дистиляції. Після припинення утворення MeOH (при 65 °С температури головної фракції) реакційну суміш переганяли у вакуумі (тиск знижується повільно до 30 мбар), щоб видалити побічні продукти і вихідні матеріали, які не прореагували. Неочищений продукт переганяли при 0,1 мбар. Фракції зібрали

при 107-118 °С температури головної фракції (температура бані 160-165 °С) з отриманням жовтої олії.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,59 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,25 (с, 6H), 3,09 (с, 3H), 2,78 (с, 3H).

5 Приготування 9a2: 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфаніл-піримідин

198 г метоксиду натрію (3,67 ммоль) розчинили в 3 л MeOH та охолоджували до 0 °С. Порціями додавали 322 г тіосечовини (4,23 моль) і суміш перемішували протягом 1 години. Потім по краплях додавали 488 г (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1) (2,82 моль) при 0 °С, потім нагрівали до 70 °С протягом 4 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, по краплях додавали 237 мл метилйодиду (3,81 моль), підтримуючи температуру нижче 28 °С, і отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавили EtOAc, промили водою і сольовим розчином. Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 500 мл Et<sub>2</sub>O, фільтрували через шар двоокису кремнію, з використанням Et<sub>2</sub>O як елюенту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску для отримання світло-коричневої олії.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,69 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,22 (с, 1H), 3,33 (с, 6H), 2,52 (с, 3H).

Приготування 9a3: 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідин

20 До розчину 180 г 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфаніл-піримідину (Приготування 9a2, 940 ммоль) в 1,5 л метанолу і 1,5 л H<sub>2</sub>O порціями додавали 752 г оксону (пероксимonosульфату калію, 1220 ммоль) при температурі -5 °С, потім перемішували при 0 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до половини об'єму за допомогою 30 °С бані, а потім суміш фільтрували і осад промили ДХМ. Фільтрат екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання світло-коричневої олії.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,98 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,47 (с, 6H), 3,39 (с, 3H).

Приготування 9a4: 2-метилсульфоніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідин

Стадія А:

30 До розчину 7,24 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9aa, 47,5 ммоль) і 30,0 г 3,4-дигідро-2H-пірану (357 ммоль) в 150 мл ДХМ додавали 452 мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (2,30 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили ДХМ, потім промили водою і насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-метилсульфаніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 241,2.

Стадія В:

40 До розчину 11,4 г 2-метилсульфаніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (47,5 ммоль) в 500 мл ДХМ порціями додавали 24,6 г МСРВА (3-хлорпероксибензойної кислоти, 143 ммоль) при 0 °С і перемішували при цій же температурі протягом 1 години. Осад відфільтрували і фільтрат промили водою і насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,05 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,74 (д, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 1,88-1,40 (м, 6H).

Приготування 9a5: 5-(диметоксиметил)-1H-піразол

50 До суміші 4,11 г гідразину гідрохлориду (60,0 ммоль) і 8,66 г (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1, 50,0 ммоль) у сухому метанолі порціями додавали 3,241 г метоксиду натрію (60,0 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С протягом 45 хвилин. Реакційну суміш охолодили і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного в заголовку продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 12,78 (ушир. с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,37 (с, 1H), 3,24 (с, 6H).

Приготування 9aa: (2-Метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанол

Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфаніл-піримідину (Приготування 9a2) з використанням Загальної методики 9A, отримали зазначений у заголовку продукт у вигляді білих кристалів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,61 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,63 (т, 1H), 4,49 (д, 2H), 2,49 (с, 3H).

5 Приготування 9ab: [2-(2-метоксіетилсульфаніл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

1,51 г метоксиду натрію (28,0 ммоль) розчинили в 15 мл MeOH і охолодили до 0 °С. Порціями додали 2,44 г тіосечовини (32,0 моль) і суміш перемішували протягом 1 години. Потім по краплях додали 3,46 г (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1) (20,0 моль) при 0 °С, потім суміш нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 2 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, додали 4,17 г 1-бром-2-метокси-етану (30 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години при 50 °С, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавили EtOAc, промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання світло-жовтої олії (4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксіетилсульфаніл)піримідину).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,68 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,23 (с, 1H), 3,59 (т, 2H), 3,33 (с, 6H), 3,32 (т, 2H), 3,28 (с, 3H).

20 Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9A, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,60 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,63 (т, 1H), 4,48 (д, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,29 (т, 2H), 3,27 (с, 3H).

25 Приготування 9ac: [2-(3-Метоксипропілсульфаніл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

1,51 г метоксиду натрію (28,0 ммоль) розчинили в 15 мл MeOH і охолодили до 0 °С. Порціями додали 2,44 г тіосечовини (32,0 моль) і суміш перемішували протягом 1 години. Потім по краплях додали 3,46 г (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1) (20,0 моль) при 0 °С, потім суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, додали 4,59 г 1-бром-3-метоксипропану (30 ммоль) і суміш перемішували 1 годину при 50 °С, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавили EtOAc, промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання світло-жовтої олії (4-(диметоксиметил)-2-(3-метоксипропілсульфаніл)піримідину).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,68 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,22 (с, 1H), 3,43 (т, 2H), 3,33 (с, 6H), 3,24 (с, 3H), 3,14 (м, 2H), 1,90 (м, 2H).

40 Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9A, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,60 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,63 (т, 1H), 4,48 (д, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 1,88 (м, 2H).

45 Приготування 9ad: (2-Етоксипіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

До розчину 1500 мг 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3, 6,46 ммоль) в 60 мл етанолу додали 527 мг етоксиду натрію (7,75 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-етокси-піримідину.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 199,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9A, отримали зазначений у заголовку продукт.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 155,2$ .

Приготування 9ae: (2-Ізопропоксипіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

До розчину 1500 мг 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3, 6,46 ммоль) в 50 мл пропан-2-олу додали розчин 310 мг гідриду натрію (60 %, 7,75 ммоль) в 10

мл пропан-2-олу і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-ізопропокси-піримідину.

5 MS:  $(M+H)^+ = 213,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

MS:  $(M+H)^+ = 169,2$ .

10 Приготування 9af: (2-Пропокси-піримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

До розчину 1500 мг 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3, 6,46 ммоль) в 50 мл пропан-1-олу додали розчин 310 мг гідриду натрію (60 %, 7,75 ммоль) в 10 мл пропан-1-олу і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-пропокси-піримідину.

MS:  $(M+H)^+ = 213,2$ .

Стадія В:

20 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

MS:  $(M+H)^+ = 169,2$ .

Приготування 9ag: [2-(2-Метоксіетокси)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

25 2-Метоксіетанол (10 мл) охолоджували до 0 °C і порціями додали 413 мг гідриду натрію (60 %, 10,33 ммоль), а потім додали 2,00 г 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3) (8,61 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додали воду і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і концентрували при зниженому тиску для отримання 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксіетокси)піримідину.

MS:  $(M+H)^+ = 229,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

35 MS:  $(M+H)^+ = 185,2$ .

Приготування 9ah: [2-(2-Етоксіетокси)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

40 20 мл 2-етоксіетанолу охолоджували до 0 °C, потім порціями додавали 240 мг гідриду натрію (6,00 ммоль) і суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин. Додали розчин 1,16 г 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3, 5,00 ммоль) в 3 мл 2-етоксіетанолу, потім охолодження припинили і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додали сольовий розчин і потім суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-(2-етоксіетокси)піримідину.

45  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,54 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,53 (т, 2H), 3,82 (т, 2H), 3,59 (кв, 2H), 3,42 (с, 6H), 1,22 (т, 3H).

Стадія В:

50 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,47 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,71 (ушир. с, 2H), 4,56 (т, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,62 (кв, 2H), 1,25 (т, 3H).

Приготування 9ai: [2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

55 До розчину 5,00 г 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3, 21,5 ммоль) в 54 мл сухого ацетонітрилу додали 5,95 г  $K_2CO_3$  (43,1 ммоль) і 3,24 г 2,2,2-трифторетанолу (32,3 ммоль) і перемішували при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили, фільтрували, осад промили EtOAc, потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за

допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідину.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,74 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,05 (кв, 2H), 3,34 (с, 6H).

Стадія В:

5 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,65 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 5,69 (т, 1H), 5,02 (кв, 2H), 4,51 (д, 2H).

Приготування 9аj: [2-(3,3,3-трифторпропокси)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

10 До розчину 2,00 г Приготування 9а3 (8,61 ммоль) в ацетонітрилі додали 2,38 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,2 ммоль), а потім 3,3,3-трифторпропан-1-олу, і отриману таким чином суміш перемішували протягом 10 годин при 60 °С. Реакційну суміш охолодили, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-

15 (3,3,3-трифторпропокси)піримідину.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,68 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,53 (т, 2H), 3,33 (с, 6H), 2,83 (м, 2H).

Стадія В:

20 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,59 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,63 (т, 1H), 4,49 (м, 4H), 2,81 (м, 2H).

Приготування 9ак: (2-феноксипіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

25 До розчину 1,50 г Приготування 9а3 (6,46 ммоль) в 50 мл ТГФ додали 2,14 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,5 ммоль), а потім 729 мг фенолу (7,75 ммоль), і отриману таким чином суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-фенокси-піримідину.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 247,2.

30 Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 203,2.

Приготування 9ал: (2-амінопіримідин-4-іл)метанол

35 Стадія А:

До перемішуваної суміші 2,29 г гідрохлориду гуанідину (24,0 ммоль) і 8 мл метанолу додали 1,30 г метоксиду натрію (24,0 ммоль) і 3,46 г Приготування 9а1 (20,0 ммоль), потім перемішували при 75 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили, концентрували при зниженому тиску, а потім додали 30 мл води. Осад, який утворився, відфільтрували, промили водою і висушили для отримання 4-(диметоксиметил)піримідин-2-аміну.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,26 (д, 1H), 6,71 (ушир. с, 2H), 6,61 (д, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,28 (с, 6H).

Стадія В:

45 Розчин 5,01 г 4-(диметоксиметил)піримідин-2-аміну (29,5 ммоль) в 100 мл 2N водної HCl перемішували при 60 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили до 0 °С, а потім порціями додали 7,60 г NaOH (190 ммоль). рН довели до 8 за допомогою 10 % розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім порціями додавали 2,24 г боргідриду натрію (59,0 ммоль), підтримуючи температуру при 5 °С, і перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії (MeOH, що містить 1 % NH<sub>3</sub>, і ДХМ).

50 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,20 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,49 (ушир. с, 2H), 5,35 (т, 1H), 4,30 (д, 2H).

Приготування 9ам: [2-(метиламіно)піримідин-4-іл]метанол

55 До 2 М розчину метиламіну в ТГФ (3 мл) додали 232 мг 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9а3, 1,00 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розбавили етилацетатом і промили насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. До залишку додали 3 мл 2N HCl і перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Потім суміш охолоджували до 0 °С, рН довели до 9

за допомогою 2N розчину NaOH, а потім додали 76 мг боргїдриду натрію (2,0 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску для отримання зазначеного у заголовку продукту.

5      МС:  $(\text{M}+2\text{H})^+ = 141,4$ .

Приготування 9ap: [2-(диметиламіно)піримідин-4-іл]метанол

До 3 мл розчину диметиламіну (2М в ТГФ, 6 ммоль) додали 232 мг 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3, 1,00 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розбавили етилацетатом і промили насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. До залишку додали 3 мл 2N HCl і перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Суміш охолодили до 0 °C, pH довели до 9 за допомогою 2N розчину NaOH, а потім додали 76 мг боргїдриду натрію (2,0 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску для отримання зазначеного у заголовку продукту.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 154,4$ .

Приготування 9ao: [2-(2-метоксіетиламіно)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

20      Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3) і 2-метоксіетанаміну з використанням Загальної методики 9Е, отримали 4-(диметоксиметил)-N-(2-метоксіетил)-2піримідин-амін.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,32 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 5,61 (ушир. с, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,62 (м, 2H) 3,56 (м, 2H), 3,38 (с, 6H), 3,36 (с, 3H).

25      Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,22 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 5,64 (ушир. с, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,65 (м, 2H) 3,58 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,39 (с, 3H).

30      Приготування 9ar: [2-[2-метоксіетил(метил)аміно]піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9A3) і 2-метокси N-метил-етанаміну як амінного реагенту з використанням Загальної методики 9Е, отримали 4-(диметоксиметил)-N-(2-метоксіетил)-N-метил-піримідин-2-амін.

35       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,32 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,82 (т, 2H) 3,58 (т, 2H), 3,40 (с, 6H), 3,34 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

Стадія В:

Виходячи з цього продукту з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

40       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,25 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 4,57 (д, 2H), 3,90 (ушир. с, 1H), 3,85 (т, 2H) 3,61 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,24 (с, 3H).

Приготування 9aq: [2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

45      Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9a3) і 1-метилпіперазину з використанням Загальної методики 9Е, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,34 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 5,06 (с, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,41 (с, 6H), 2,46 (м, 4H), 2,34 (с, 3H).

Стадія В:

50      Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідину з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,33 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,41 (т, 1H), 4,35 (д, 2H), 3,70 (м, 4H), 2,36 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

Приготування 9ag: (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол

55      Стадія А:

3,50 г Приготування 9a3 (15,1 ммоль) перемішували у 23 мл морфоліну при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання 4-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]морфоліну.

60       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,42 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,06 (с, 1H), 3,67 (м, 8H), 3,31 (с, 6H).

Стадія В:

Виходячи з 4-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]морфоліну з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,36 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,43 (т, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,65 (м, 8H).

5 Приготування 9aз: [2-(1H-[1,2,3]триазол-1-іл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

До розчину 829 мг 1H-[1,2,3]триазолу (12,0 ммоль) в ацетоні додали 2,07 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15,0 ммоль), а потім Приготування 9aз, і отриману суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-(1H-[1,2,3]триазол-1-іл)піримідину у вигляді білих кристалів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9,06 (д, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,40 (с, 6H).

15 Примітка: також отримали 4-(диметоксиметил)-2-(1H-[1,2,3]триазол-2-іл)піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9,03 (д, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,66 (д, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,39 (с, 6H).

Стадія В:

Виходячи з 1,40 г 4-(диметоксиметил)-2-(1H-[1,2,3]триазол-1-іл)піримідину з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,97 (д, 1H), 8,88 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 5,86 (т, 1H), 4,69 (д, 2H).

Приготування 9at: [2-(бензиламіно)піримідин-4-іл]метанол

До розчину 0,32 мл бензиламіну в 4 мл ДХМ додали 460 мг 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфоніл-піримідину (Приготування 9aз, 2,00 ммоль) і суміш перемішували при 40 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавили ДХМ та промили сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. До залишку додали 6 мл 2N HCl і перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Суміш охолодили до 0 °С, рН довели до 9 за допомогою розчину 2N NaOH, а потім додали 152 мг боргідриду натрію (2,0 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску для отримання зазначеного у заголовку продукту.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 216,2$ .

Приготування 9au: [2-(Циклопропілметокси)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

35 10 мл циклопропілметанолу охолодили до 0 °С, потім порціями додали 1,10 г гідриду натрію (27,5 ммоль) і суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Цю суміш додали до 953 мг 2-метилсульфоніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (Приготування 9a4, 3,50 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали воду і потім суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-(циклопропілметокси)-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 265,2$ .

Стадія В:

45 До розчину 732 мг 2-(циклопропілметокси)-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (2,77 ммоль) в 50 мл EtOH додали 160 мг п-толуолсульфонату піридину (0,64 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

50  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,55 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,45 (м, 2H), 4,11 (д, 2H), 1,25 (м, 1H), 0,55 (м, 2H), 0,33 (м, 2H).

Приготування 9aw: [2-(4-піридилметокси)піримідин-4-іл]метанол

До розчину 164 мг 4-піридилметанолу (1,50 ммоль) в 3 мл ДМФ додали 80 мг гідриду натрію (60 %, 2,0 ммоль) при 0 °С і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Цю суміш додали до розчину 272 мг 2-метилсульфоніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (Приготування 9a4, 1,00 ммоль) в 1 мл ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 15 мл етанолу, потім додали 160 мг п-толуолсульфонату піридину (0,64 ммоль) і перемішували при 50 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розбавили водою



і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 218,2$ .

5 Приготування 9ах: (2-Бензилоксипіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

Для 4,25 мл фенолметанолу охолодили до  $0^\circ\text{C}$ , порціями додали 545 мг гідриду натрію (13,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Цю суміш додали до 460 мг 2-метилсульфоніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (Приготування 9а4, 1,69 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали воду, потім суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-бензилокси-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину.

15 МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 301,2$ .

Стадія В:

До розчину 408 мг 2-бензилокси-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (1,36 ммоль) в 50 мл EtOH додали 79 мг п-толуолсульфонату піридину (0,30 ммоль) і суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,59 (д, 1H), 7,47-7,30 (м, 5H), 7,21 (д, 1H), 5,62 (т, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,49 (м, 2H).

Приготування 9ау: {2-[(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метокси]піримідин-4-іл}метанол

25 До розчину 224 мг (1-метил-1H-імідазол-5-іл)метанолу (2,00 ммоль) в 5 мл ДМФ додали 158 мг гідриду натрію (60 %, 3,95 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Цю суміш додали до розчину 500 мг 2-метилсульфоніл-4-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)піримідину (Приготування 9а4, 1,84 ммоль) в 1 мл ДМФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 5 мл HCl в EtOH (1,25 M) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

35 МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 221,2$ .

Приготування 9ба: (2-етилпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

40 Виходячи з гідрохлориду пропанамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-етил-піримідин.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 183,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,69 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,52 (д, 2H), 2,84 (кв, 2H), 1,25 (т, 3H).

Приготування 9bb: (2-Пропілпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

50 Виходячи з гідрохлориду бутанамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-пропіл-піримідин.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 197,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

55  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,68 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,51 (д, 2H), 2,79 (т, 2H), 1,75 (г, 2H), 0,90 (т, 3H).

Приготування 9bc: (2-Бутилпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

60 Виходячи з гідрохлориду п-пентанамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 2-бутил-4-(диметоксиметил)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,77 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,32 (с, 6H), 2,87 (т, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,90 (т, 3H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,70 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,51 (д, 2H), 2,81 (т, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,31 (м, 2H), 0,89 (т, 3H).

Приготування 9bd: (2-Ізопропілпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду 2-метилпропанамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-ізопропіл-піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,79 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,34 (с, 6H), 3,14 (г, 1H), 1,27 (д, 6H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,70 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,08 (г, 1H), 1,25 (д, 6H).

Приготування 9be: (2-Циклопропілпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду циклопропанкарбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 2-циклопропіл-4-(диметоксиметил)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,67 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 5,20 (с, 1H), 3,31 (с, 6H), 2,20 (м, 1H), 1,07-0,96 (м, 4H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,59 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 5,56 (т, 1H), 4,47 (д, 2H), 2,14 (м, 1H), 1,03-0,92 (м, 4H).

Приготування 9bf: (2-Ізобутилпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду 3-метилбутанамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-ізобутил-піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,77 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,32 (с, 6H), 2,75 (д, 2H), 2,22 (м, 1H), 0,89 (д, 6H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,69 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,51 (д, 2H), 2,69 (д, 2H), 2,19 (м, 1H), 0,88 (д, 6H).

Приготування 9bg: [2-(циклопропілметил)піримідин-4-іл] метанолу

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду 2-циклопропілацетамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 2-(циклопропілметил)-4-(диметоксиметил)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,79 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 5,26 (с, 1H), 3,34 (с, 6H), 2,78 (д, 2H), 1,18 (м, 1H), 0,46 (м, 2H), 0,22 (м, 2H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,70 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,52 (д, 2H), 2,71 (д, 2H), 1,17 (м, 1H), 0,45 (м, 2H), 0,25 (м, 2H).

Приготування 9bh: (2-трет-Бутилпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду 2,2-диметилпропанамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 2-трет-бутил-4-(диметоксиметил)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,80 (д, 1H), 7 0,34 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,34 (с, 6H), 1,35 (с, 9H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,72 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 5,57 (т, 1H), 4,52 (д, 2H), 1,33 (с, 9H).

Приготування 9bi: (2-Циклопентилпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду циклопентанекарбоксамідину з використанням Загальної методики 9C, отримали 2-циклопентил-4-(диметоксиметил)піримідин.

5 MS:  $(M+H)^+ = 223,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 8,68 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 5,57 (т, 1H), 4,51 (д, 2H), 3,25 (р, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,87-1,57 (м, 6H).

Приготування 9bj: [2-(Трифторметил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

15 Суміш 500 мг Приготування 9a1 (2,89 ммоль) і 356 мг 2,2,2-трифторацетамідину (3,18 ммоль) нагрівали при 110 °С протягом 40 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-(трифторметил)піримідину.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,97 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,48 (с, 6H).

Стадія В:

20 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,90 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 5,87 (ушир. с, 1H), 4,91 (д, 2H).

Приготування 9bk: [2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

25 Виходячи з гідрохлориду 2-метоксіяцетамідину з використанням Загальної методики 9C, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(метоксиметил)піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 8,86 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,34 (с, 6H).

Стадія В:

30 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 8,77 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 5,66 (т, 1H), 4,55 (д, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,36 (с, 3H).

Приготування 9bl: [2-(2-метоксіетил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

35 Виходячи з гідрохлориду 3-метоксипропанамідину з використанням Загальної методики 9C, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксіетил)піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 8,78 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,80 (т, 2H), 3,33 (с, 6H), 3,22 (с, 3H), 3,11 (т, 2H).

Примітка: також отримали 2-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]-N,N-диметил-етанамін.

40 MS:  $(M+H)^+ = 226,2$ . (Дивіться також на Стадії А Приготування 9bm)

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 8,70 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,60 (т, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,06 (т, 2H).

Приготування 9bm: [2-(2-диметиламіноетил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

50 До суміші 1,63 г дигідрохлориду 3-(диметиламіно)пропанамідину (8,67 ммоль) і 1,25 г (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1, 7,23 ммоль) в 4 мл сухого метанолу порціями додали метоксид натрію (17,3 ммоль) і суміш перемішували при 75 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили і концентрували при зниженому тиску. Додали воду до залишку і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску для отримання 2-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]-N,N-диметил-етанаміну.

55 MS:  $(M+H)^+ = 226,2$ .

Стадія В:

60 1,474 г неочищеного 2-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]-N,N-диметил-етанаміну, отриманого на стадії А, перемішували з 20 мл 2N розчину HCl при 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до 0 °С, потім порціями додали NaOH (1,52 3,8 ммоль). рН довели до 8 за допомогою 10 % розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , а потім порціями додавали 492 мг боргідриду натрію

(13,0 ммоль), підтримуючи температуру при 5 °С, і перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш підсолили (4 г NaCl), потім екстрагували 2-Ме-ТГФ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску для отримання зазначеного у заголовку продукту.

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,69 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,25 (с, 6H).

Приготування 9bn: [2-(Етоксиметил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

10 Виходячи з гідрохлориду 2-етоксіяцетамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(етоксиметил)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,86 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,58 (кв, 2H), 3,33 (с, 6H), 1,16 (т, 3H).

Стадія В:

15 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,77 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 5,65 (т, 1H), 4,56 (м, 4H), 3,57 (кв, 2H), 1,14 (т, 3H).

Приготування 9bo: [2-(4-Хлорфеніл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

20 Виходячи з гідрохлориду 4-хлорбензамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 2-(4-хлорфеніл)-4-(диметоксиметил)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,97 (д, 1H), 8,40 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,39 (с, 6H).

Стадія В:

25 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,89 (д, 1H), 8,39 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 5,71 (т, 1H), 4,64 (д, 2H).

Приготування 9br: [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанол

30 Стадія А:

Виходячи з солі 2-метоксибензамідину оцтової кислоти з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксифеніл)піримідин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,93 (д, 1H), 7,55-7,44 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 7,06 (м, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,37 (с, 6H).

35 Стадія В:

261 мг 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксифеніл)піримідину (1,00 ммоль) розчинили в 2 мл HCl у діюсані (4 М розчину), потім додали 2 мл води і отриману суміш перемішували при 50 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолодили до 0 °С, потім порціями додали 320 мг NaOH (8,0 ммоль). рН довели до 8 за допомогою 10 % розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім додали 76 мг боргідриду натрію (2,0 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш розбавили 5 мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,84 (д, 1H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,14 (д, 1H), 7,03 (м, 1H), 5,66 (т, 1H), 4,58 (д, 2H), 3,75 (с, 3H).

Приготування 9bq: [2-(2-піридил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

50 Виходячи з гідрохлориду піридин-2-карбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(2-піридил)піримідин.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 232,2.

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

55 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,94 (д, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,52 (м, 1H), 5,74 (т, 1H), 4,67 (д, 2H).

Приготування 9br: [2-(3-піридил-іл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

60 Виходячи з гідрохлориду піридин-3-карбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(3-піридил)піримідин.

МС:  $(M+H)^+ = 232,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,51 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,72 (дд, 1H), 8,66 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 5,73 (т, 1H), 4,67 (д, 2H).

Приготування 9bs: [2-(4-піридил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

10 Виходячи з гідрохлориду піридин-4-карбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(4-піридил)піримідин.

МС:  $(M+H)^+ = 232,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,98 (д, 1H), 8,77 (м, 2H), 8,25 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 5,76 (т, 1H), 4,68 (д, 2H).

Приготування 9bt: [2-(3-фурил)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

20 Виходячи з гідрохлориду фуран-3-карбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(3-фурил)піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,85 (д, 1H), 8,43 (ушир. с, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,04 (дд, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,36 (с, 6H).

Стадія В:

25 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,77 (д, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 5,65 (т, 1H), 4,58 (д, 2H).

Приготування 9bu: [2-(3-тієніл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

30 Виходячи з гідрохлориду тіофен-3-карбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(3-тієніл)піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,89 (д, 1H), 8,39 (дд, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,38 (с, 6H).

Стадія В:

35 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,81 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 5,66 (т, 1H), 4,60 (д, 2H).

Приготування 9bv: [2-(2-тієніл)піримідин-4-іл]метанол

40 Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду тіофен-2-карбоксамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(2-тієніл)піримідин.

МС:  $(M+H)^+ = 237,2$ .

Стадія В:

45 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,77 (д, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 5,68 (т, 1H), 4,58 (д, 2H).

Приготування 9bw: (2-(1H-піразол-1-іл)піримідин-4-іл)метанол

50 Стадія А:

До перемішуваної суміші 4,18 г гідрохлориду піразол-1-карбоксамідину (28,5 ммоль) і 120 мл етанолу додали 4,05 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (28,5 ммоль) і 4,12 г Приготування 9a1 (23,78 ммоль), а потім суміш перемішували при 85 °С протягом 10 годин. Реакційну суміш охолодили, концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-(1H-піразол-1-іл)піримідину.

55  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,92 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 7,87 (ушир. с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,38 (с, 6H).

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,84 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 7,84 (ушир. с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 5,77 (т, 1H), 4,63 (д, 2H).

5 Приготування 9bx: (2-піридин-2-ілпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

До перемішуваної суміші 1,00 г гідрохлориду тіазол-2-карбоксамідину (6,11 ммоль) і 3 мл метанолу додали 330 мг метоксиду натрію (6,11 ммоль) і 1,05 г Приготування 9a1 (6,11 ммоль), потім суміш перемішували при 75 °С протягом 7 годин. Реакційну суміш охолодили, концентрували при зниженому тиску, додали сольовий розчин і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]тіазолу.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 238,2$ .

15 Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,91 (д, 1H), 8,03 (дд, 2H), 7,61 (д, 1H), 5,78 (т, 1H), 4,65 (д, 2H).

Приготування 9by: (2-Бензилпіримідин-4-іл)метанол

20 Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду 2-фенілацетамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 2-бензил-4-(диметоксиметил)піримідин.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 245,2$ .

Стадія В:

25 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,71 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,28 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 5,61 (т, 1H), 4,52 (д, 2H), 4,16 (с, 2H).

Приготування 9bz: [2-(феноксиметил)піримідин-4-іл]метанол

30 Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду 2-феноксіяцетамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(феноксиметил)піримідин.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 261,2$ .

Стадія В:

35 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,81 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,28 (м, 2H), 6,95 (м, 3H), 5,68 (т, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,57 (д, 2H).

Приготування 9ca: (5-Бромпіримідин-4-іл)метанол

40 Стадія А:

До розчину 3,90 г 4-(диметоксиметил)піримідину (25,3 ммоль) в 100 мл AcOH додали 4,15 г ацетату натрію (50,6 ммоль) і 8,08 г бромі (50,6 ммоль), і суміш перемішували при 40 °С протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, ДХМ додали до залишку, і промили насиченим водним розчином.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 5-бром-4-(диметоксиметил)піримідину.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 9,18 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,40 (с, 6H).

Стадія В:

50 Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 9,14 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 5,49 (т, 1H), 4,62 (д, 2H).

Приготування 9cb: (5-бром-2-метокси-піримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

55 Виходячи з гідрохлориду метилкарбамімідату з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-метокси-піримідин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,66 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,20 (с, 1H), 3,92 (с, 3H) 3,33 (с, 6H).

Стадія В:

60 До розчину 5,49 г 4-(диметоксиметил)-2-метокси-піримідину (30,0 ммоль) у 100 мл AcOH додали 4,92 г ацетату натрію (60,0 ммоль) і 9,59 г бромі (60,0 ммоль), і перемішували при 40 °С

протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, до залишку додали ДХМ, і промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання 5-бром-4-

(диметоксиметил)-2-метокси-піримідину.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,79 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,40 (с, 6H).

Стадія С:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,68 (с, 1H), 5,41 (т, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,94 (с, 3H).

Приготування 9сс: [2-метокси-5-(3-тієніл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія А:

До розчину 766 мг 5-бром-4-(диметоксиметил)-2-метокси-піримідину (продукт Приготування 9сб, Стадія В, 2,91 ммоль) в 15 мл ТГФ і воді (1:1) додали 934 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-тієніл)-1,3,2-діоксаборолану (4,45 ммоль), 1,96 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,00 ммоль) і 522 мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,450 ммоль) і суміш нагрівали в атмосфері  $\text{N}_2$  у мікрохвильовому реакторі при 110 °С протягом 30 годин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання 4-

(диметоксиметил)-2-метокси-5-(3-тієніл)піримідину.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 267,2$ .

Стадія В:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,62 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,39 (дд, 1H), 5,39 (т, 1H), 4,49 (д, 2H), 3,98 (с, 3H).

Приготування 9сд: (2,6-диметоксипіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

До суміші 12,16 г гідрохлориду О-метилізосечовини (110 ммоль) і 20,0 г етил-4,4-диметокси-3-оксо-бутаноату (91,6 ммоль) у сухому метанолі порціями додали 5,94 г метоксиду натрію (110 ммоль) і суміш перемішували при 75 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили, додали целіт і леткі речовини видалили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2-метокси-1H-піримідин-6-одну.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 12,37 (ушир. с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,57 (м, 4H), 1,15 (т, 6H).

Стадія В:

До розчину 2,00 г 4-(диметоксиметил)-2-метокси-1H-піримідин-6-ону (8,76 ммоль) в 8 мл ДМФ по краплях додавали 1612 мг фосфорилхлориду (10,5 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш розбавили 40 мл ДХМ і вилили на лід. Органічний шар промили водою, потім висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 30 мл метанолу і додали 946 мг метоксиду натрію (17,52 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Додали целіт і леткі речовини видалили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання 4-(диметоксиметил)-2,6-диметокси-піримідину.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 243,2$ .

Стадія С:

Виходячи з цього матеріалу з використанням Загальної методики 9А, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 6,53 (ушир. с, 1H), 5,53 (т, 1H), 4,40 (дд, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,86 (с, 3H).

Приготування 9се: (6-Хлорпіримідин-4-іл)метанол

Стадія А:

До розчину 3,00 г хлорметилбензоату (17,59 ммоль) у 21 мл  $\text{MeCN}$  додали 5,799 г  $\text{NaI}$  (38,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Осад відфільтрували і органічну фазу концентрували для отримання йодометилбензоату у вигляді жовтої олії.

Стадія В:

Приготування активованого цинку: цинк швидко промили 10 % HCl, потім водою, потім етанолом і потім діетиловим ефіром. Активований цинк зберігали в атмосфері аргону.

Надлишок активованого цинку суспендували в 3 мл ТГФ, обробили 349 мг 1,2-диброметану (160 мкл, 1,857 ммоль) і отриману суміш нагрівали при 60 °С в атмосфері аргону протягом 30 хвилин. Реакційну суміш залишили охолоджуватися до кімнатної температури, обробили 154 мг триметилхлорсилану (180 мкл, 1,418 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробили 64,5 мг LiCl (1,521 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

Додали розчин йодометилбензоату (1,60 г, 6,11 ммоль) в 3 мл ТГФ і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Цю реакційну суміш додали до розчину 537 мг 4,6-дихлорпіримідину (3,605 ммоль) і 502 мг трис[трис(3,5-біс(трифторметил)феніл)фосфін]паладію(0) {надстабільний Pd(0) каталізатор} (0,180 ммоль) в 6 мл ТГФ, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, розбавили насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Шари етилацетату об'єднали, висушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії.

Стадія С:

До розчину 800 мг (6-хлорпіримідин-4-іл)метилбензоату (3,217 ммоль) в 32 мл MeOH додали 17 мг NaOMe (0,315 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії для отримання зазначеного в заголовку продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,94 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,76 (с, 2H).

Приготування 9cf: (2-метокси-6-метил-піримідин-4-іл)метанол

До розчину 1,00 г метил-2-метокси-6-метилпіримідин-4-карбоксилату (5,49 ммоль) в 15 мл абс ТГФ додали 12 мл DIBAL-H (1 М в ТГФ), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім ще додали 12 мл DIBAL-H. Через 1 годину надлишок DIBAL-H гасили за допомогою пропан-2-олу, а потім водою. До реакційної суміші додали насичений водний розчин NaF, потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,07 (с, 1H), 5,55 (т, 1H), 4,43 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

Приготування 9cg: (6-Фенілпіримідин-4-іл)метанол

До розчину 1,00 г етил-6-фенілпіримідин-4-карбоксилату (4,38 ммоль) в 15 мл MeOH додали 175 мг NaBH<sub>4</sub> (4,63 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при 70 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок розбавили насиченим водним K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,97 (с, 1H), 8,11 (д, 2H), 7,68-7,45 (м, 4H), 5,45 (д, 2H).

Приготування 9ch: (2-хлорпіримідин-4-іл)метанол

До розчину 1860 мг метил-2-хлорпіримідин-4-карбоксилату (10,78 ммоль) у 11 мл ТГФ по краплях додали 21,6 мл DIBAL-H (1 М в ТГФ, 21,6 ммоль) при -70 °С і перемішували при цій температурі протягом 16 годин. До суміші додали 5 мл MeOH при -50 °С, потім додали 5 мл води при 0 °С. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, а потім очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,60 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 4,79 (с, 2H).

Приготування 9da: (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол

Стадія А:

Використовуючи брометан у Загальній методиці 9G, отримали 1-етил-1H-піразол.

Стадія В:

Виходячи з 1-етил-1H-піразолу з використанням Загальної методики 9H, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (д, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,66 (ушир. с, 2H), 4,18 (д, 2H), 2,99 (с, 1H), 1,42 (т, 3H).

Приготування 9dB: (1-пропіл-1H-піразол-5-іл) метанолу

Стадія А:



Використовуючи 1-бромпропан у Загальній методиці 9G, отримали 1-пропілпіразол.

МС:  $(M+H)^+ = 111,2$ .

Стадія В:

Виходячи з 1-пропіл-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,34 (д, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,64 (с, 2Н), 4,07 (дд, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 0,89 (т, 3Н).

МС:  $(M+H)^+ = 141,2$ .

Приготування 9dc: [1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Використовуючи 2-бромпропан у Загальній методиці 9G, отримали 1-ізопропілпіразол.

Стадія В:

Виходячи з 1-ізопропілпіразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,32 (д, 1Н), 6,10 (д, 1Н), 5,21 (т, 1Н), 4,60 (г, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 1,36 (д, 6Н).

МС:  $(M+H)^+ = 141,2$ .

Приготування 9dd: (1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метанол

Виходячи з 1-бутилпіразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,30 (д, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 5,23 (т, 1Н), 4,49 (д, 2Н), 4,06 (т, 2Н), 1,72 (м, 2Н), 1,26 (м, 2Н), 0,88 (т, 3Н).

МС:  $(M+H)^+ = 155,2$ .

Приготування 9de: [1-(3-метилбутил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Використовуючи 1-бром-3-метил-бутан у Загальній методиці 9F, отримали 1-(3-метилбутил)-1Н-піразол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,71 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,20 (т, 1Н), 4,11 (т, 2Н), 1,65 (кв, 2Н), 1,44 (год., 1Н), 0,89 (д, 6Н).

Стадія В:

Виходячи з 1-(3-метилбутил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,30 (д, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 5,25 (т, 1Н), 4,49 (д, 2Н), 4,08 (м, 2Н), 1,63 (м, 2Н), 1,55 (г, 1Н), 0,90 (д, 6Н).

Приготування 9df: [1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Виходячи з 1-(циклопропілметил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,31 (д, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 5,26 (т, 1Н), 4,51 (д, 2Н), 3,96 (д, 2Н), 1,24 (м, 1Н), 0,51-0,24 (м, 4Н).

МС:  $(M+H)^+ = 153,2$ .

Приготування 9dg: (1-циклопентил-1Н-піразол-5-іл) метанолу

Стадія А:

Використовуючи бромциклопентан у Загальній методиці 9G, отримали 1-циклопентил-1Н-піразол.

Стадія В:

Виходячи з 1-циклопентил-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,31 (д, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 5,20 (т, 1Н), 4,77 (с, 1Н), 4,51 (д, 2Н), 1,99 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,61 (м, 2Н).

МС:  $(M+H)^+ = 167,2$ .

Приготування 9dh: (1-Циклогексил-1Н-піразол-5-іл)метанол

Стадія А:

Використовуючи бромциклогексан у Загальній методиці 9G, отримали 1-циклогексил-1Н-піразол.

МС:  $(M+H)^+ = 151,2$ .

Стадія В:

Виходячи з 1-циклогексил-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,44 (с, 1Н), 6,17 (с, 1Н), 4,70 (д, 2Н), 4,20 (м, 1Н), 2,05-1,21 (м, 10Н).

МС:  $(M+H)^+ = 181,2$ .

Приготування 9di: 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-5-іл)метанол

Стадія А:

- 5 Суміш 596 мг піразолу (8,75 ммоль), 2,89 г 4-бром-тетрагідропірану (17,5 ммоль) і 1,47 г бікарбонату натрію (17,5 ммоль) перемішували при 120 °С протягом 10 днів. Після завершення перемішування суміш розбавили діетиловим ефіром (30 мл), осад відфільтрували і леткі речовини видалили при зниженому тиску і кімнатній температурі. Неочищену олію розбавили діетиловим ефіром (20 мл) і промили водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (елюенти: дихлорметан: етанол = 100:1) для отримання 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразолу.

МС:  $(M+H)^+ = 153,2$ .

Стадія В:

- 15 Виходячи з 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,46 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 4,46 (м, 1Н), 4,12 (дд, 2Н), 3,55 (м, 2Н), 2,34 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н).

МС:  $(M+H)^+ = 183,1$ .

Приготування 9dj: {1-[2-(диметиламіно)етил]-1Н-піразол-5-іл}метанол

- 20 Стадія А:

- Суміш 5 г 1Н-піразолу (79,44 ммоль), 11,64 г гідрохлориду 2-хлор-N,N-диметилетиламіну (80,79 ммоль) і 30,0 г карбонату калію (220,32 ммоль) в 100 мл ДМФ перемішували при 60 °С протягом 14 годин. Після завершення перемішування леткі речовини видалили при зниженому тиску. Залишок розбавили хлороформом (100 мл) і промили водою. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавили етанолом (20 мл) і додали 34 мл  $\text{HCl}$  (5N в EtOH). Осад відфільтрували, промили діетиловим ефіром і висушили для отримання N,N-диметил-2-(1Н-піразол-1-іл)-етанаміну.

МС:  $(M+H)^+ = 140,2$ .

Стадія В:

- 30 Виходячи з N,N-диметил-2-(1Н-піразол-1-іл)-етанаміну з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,47 (ушир. с, 1Н), 6,25 (с, 1Н), 4,54 (с, 2Н), 4,27 (м, 2Н), 2,73 (м, 2Н), 2,21 (с, 6Н).

МС:  $(M+H)^+ = 170,1$ .

- 35 Приготування 9dk: [1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Використовуючи 1-(бромметил)-4-метоксибензол у Загальній методиці 9G, отримали 1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол.

Стадія В:

- 40 Виходячи з 1-(4-метоксибензил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,47 (д, 1Н), 7,14 (м, 2Н), 6,85 (м, 2Н), 6,24 (д, 1Н), 5,35 (с, 2Н), 4,60 (з, 2Н), 3,78 (с, 3Н).

МС:  $(M+H)^+ = 219,1$ .

- 45 Приготування 9dl: [1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Використовуючи 4-бром-1,1,1-трифторо-бутан у Загальній методиці 9F, отримали 1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-піразол.

- 50  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,75 (д, 1Н), 7,46 (д, 1Н), 6,24 (т, 1Н), 4,19 (т, 2Н), 2,26-2,13 (м, 2Н), 1,98 (м, 2Н).

Стадія В:

Виходячи з 1-(4,4,4-трифторбутил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

- 55  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,36 (д, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 5,29 (ушир. с, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 4,16 (т, 2Н), 2,31-2,18 (м, 2Н), 1,99 (м, 2Н).

Приготування 9dm: (1-пентил-1Н-піразол-5-іл)метанол

Стадія А:

Використовуючи 1-бромпентан у Загальній методиці 9F, отримали 1-пентил-1Н-піразол.

- 60  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,70 (д, 1Н), 7,41 (д, 1Н), 6,20 (т, 1Н), 4,08 (т, 2Н), 1,75 (п, 2Н), 1,28 (м, 2Н), 1,17 (м, 2Н), 0,84 (т, 3Н).

Стадія В:

Виходячи з 1-пентил-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9Н, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,31 (д, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 5,25 (т, 1Н), 4,49 (д, 2Н), 4,05 (т, 2Н), 1,74 (п, 2Н), 1,34-1,17 (м, 4Н), 0,86 (т, 3Н).

Приготування 9dn і Приготування 9do: (1R або S)-1-(1-пентил-1Н-піразол-5-іл)етанол і (1S або R)-1-(1-пентил-1Н-піразол-5-іл)етанол

До розчину 2,00 г 1-пентил-1Н-піразолу (Приготування 9dm, Стадія А, 14,47 ммоль) в 30 мл сухого ТГФ по краплях додали 10 мл *n*-BuLi (1,6 М, 16 ммоль) при -78 °С і суміш перемішували протягом 1 години при цій температурі, потім по краплях додали 848 мг ацетальдегіду (20,0 ммоль) і перемішували протягом 90 хвилин при -78 °С. Суміш вилили у охолоджений насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl. Фази відокремили і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 1-(2-пентилпіразол-3-іл)етанолу.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,30 (д, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 5,24 (д, 1Н), 4,80 (м, 1Н), 4,08 (м, 2Н), 1,75 (п, 2Н), 1,41 (д, 3Н), 1,35-1,15 (м, 4Н), 0,86 (т, 3Н).

Енантіомери виділили за допомогою хіральної хроматографії на колонці: AD, елюенти: суміш гептану/етанолу. Продукт, який елюється раніше, зібрали як Приготування 9dn, і продукт, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 9do.

Приготування 9dp: [1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1Н-піразолу (Приготування 9a5) і 1-бром-2-метоксіетану з використанням Загальної методики 9F, отримали 5-(диметоксиметил)-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,40 (д, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,62 (с, 1Н), 4,25 (т, 2Н), 3,65 (т, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 3,22 (с, 3Н).

Примітка: також отримали 3-(диметоксиметил)-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,65 (д, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 4,22 (т, 2Н), 3,65 (т, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 3,21 (с, 3Н).

Стадія В:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,33 (д, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,22 (т, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 4,24 (т, 2Н), 3,65 (т, 2Н), 3,20 (с, 3Н).

Приготування 9dq: [1-(3-метоксипропіл)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1Н-піразолу (Приготування 9a5) і 1-бром-3-метоксипропану з використанням Загальної методики 9F, отримали 5-(диметоксиметил)-1-(3-метоксипропіл)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,40 (д, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,59 (с, 1Н), 4,12 (т, 2Н), 3,29 (т, 2Н), 3,25 (с, 6Н), 3,23 (с, 3Н), 1,96 (м, 2Н).

Примітка: також отримали 3-(диметоксиметил)-1-(3-метоксипропіл)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,66 (д, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 4,11 (т, 2Н), 3,25 (т, 2Н), 3,23 (с, 6Н), 3,21 (с, 3Н), 1,97 (м, 2Н).

Стадія В:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-(3-метоксипропіл)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,33 (д, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,24 (т, 1Н), 4,48 (д, 2Н), 4,11 (т, 2Н), 3,28 (т, 2Н), 3,22 (с, 3Н), 1,97 (м, 2Н).

Приготування 9dr: [1-(2-етоксіетил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1Н-піразолу (Приготування 9a5) і 1-бром-2-етоксіетану з використанням Загальної методики 9F, отримали 5-(диметоксиметил)-1-(2-етоксіетил)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,40 (д, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,65 (с, 1Н), 4,24 (т, 2Н), 3,68 (т, 2Н), 3,38 (м, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 1,06 (т, 3Н).

Примітка: також отримали 3-(диметоксиметил)-1-(2-етоксіетил)піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,65 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 4,21 (т, 2Н), 3,69 (т, 2Н), 3,39 (кв, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 1,05 (т, 3Н).

Стадія В:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-(2-етоксіетил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,33 (д, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,20 (т, 1Н), 4,51 (д, 2Н), 4,23 (т, 2Н), 3,68 (т, 2Н), 3,38 (кв, 2Н), 1,05 (т, 3Н).

Приготування 9ds: {1-[2-(2-метоксіетокси)етил]-1Н-піразол-5-іл}метанол

Стадія А:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1Н-піразолу (Приготування 9а5) і 1-(2-брометокси)-2-метоксіетану з використанням Загальної методики 9F, отримали 5-(диметоксиметил)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,40 (д, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,67 (с, 1Н), 4,25 (т, 2Н), 3,72 (т, 2Н), 3,47 (м, 2Н), 3,39 (м, 2Н), 3,25 (с, 6Н), 3,21 (с, 3Н).

Примітка: також отримали 3-(диметоксиметил)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,66 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 4,22 (т, 2Н), 3,74 (т, 2Н), 3,48 (м, 2Н), 3,39 (м, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 3,21 (с, 3Н).

Стадія В:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-[2-(2-метоксіетокси)етил]-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,33 (д, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,19 (т, 1Н), 4,51 (д, 2Н), 4,24 (т, 2Н), 3,72 (т, 2Н), 3,46 (м, 2Н), 3,38 (м, 2Н), 3,20 (с, 3Н).

Приготування 9dt: (1-трет-Бутил-1Н-піразол-5-іл)метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду трет-бутилгідразину з використанням Загальної методики 9D, отримали 1-трет-бутил-5-(диметоксиметил)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,34 (д, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 5,74 (с, 1Н), 3,24 (с, 6Н), 1,57 (с, 9Н).

Примітка: також отримали 1-трет-бутил-3-(диметоксиметил)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,75 (д, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 5,34 (с, 1Н), 3,24 (с, 6Н), 1,50 (с, 9Н).

Стадія В:

Виходячи з 1-трет-бутил-5-(диметоксиметил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,27 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 5,31 (т, 1Н), 4,61 (д, 2Н), 1,56 (с, 9Н).

Приготування 9du: [1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

Стадія А:

Виходячи з 2,2,2-трифторетилгідразину (70 ваг/ваг. % у воді) з використанням Загальної методики 9D, за відсутності метоксиду натрію отримали 5-(диметоксиметил)-1-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-ол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 6,83 (т, 1Н), 6,03 (с, 1Н), 4,30 (с, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,47 (м, 1Н), 3,40 (д, 6Н), 2,88 (м, 1Н), 2,50 (м, 1Н).

Стадія В:

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-олу з використанням Загальної методики 9В, отримали зазначений у заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,48 (д, 1Н), 6,27 (д, 1Н), 5,46 (т, 1Н), 5,08 (кв, 2Н), 4,56 (д, 2Н).

Приготування 9dv: [1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-5-іл]метанол

і

Приготування 9dw: [1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-3-іл]метанол

Стадія А:

Виходячи з гідрохлориду циклогексилметилгідразину з використанням Загальної методики 9D, отримали 1-(циклогексилметил)-5-(диметоксиметил)-1Н-піразол. Цей продукт елюювали в першу чергу.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,38 (д, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,59 (с, 1Н), 3,91 (д, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 1,89 (м, 1Н), 1,66 (м, 2Н), 1,61 (м, 2Н), 1,48 (д, 2Н), 1,16 (м, 2Н), 0,95 (дд, 2Н).

Примітка: продукт, який елюювали у другу чергу, являє собою 1-(циклогексилметил)-3-(диметоксиметил)-1Н-піразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,64 (д, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 3,91 (д, 2Н), 3,23 (с, 6Н), 1,77 (м, 1Н), 1,66 (м, 2Н), 1,60 (м, 2Н), 1,47 (д, 2Н), 1,16 (м, 2Н), 0,92 (дд, 2Н).

Стадія В1:

Виходячи з 1-(циклогексилметил)-5-(диметоксиметил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали [1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-5-іл]метанол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,31 (д, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 5,24 (т, 1Н), 4,48 (д, 2Н), 3,90 (д, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 1,69-1,55 (м, 3Н), 1,49 (м, 2Н), 1,15 (м, 3Н), 0,96 (м, 2Н).

## Стадія В2:

Виходячи з 1-(циклогексилметил)-3-(диметоксиметил)-1Н-піразолу з використанням Загальної методики 9В, отримали [1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-3-іл]метанол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,56 (д, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 4,94 (т, 1Н), 4,37 (д, 2Н), 3,85 (д, 2Н), 1,75 (м, 1Н) 1,69-1,56 (м, 3Н), 1,49 (м, 2Н), 1,15 (м, 3Н), 0,91 (м, 2Н).

Приготування 9ea: [6-(2-фурил)-2-піридил]метанол

До розчину 940 мг (6-бром-2-піридил)метанолу (5,00 ммоль) в 20 мл діоксану додали 1,94 г 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (10,0 ммоль), 4,89 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,0 ммоль) і 577 мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,50 ммоль), і перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при 70 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 176,2.

Приготування 9eb: [6-(2-тієніл)-2-піридил]метанол

До розчину 624 мг (6-бром-2-піридил)метанолу (3,30 ммоль) в 15 мл діоксану додали 850 мг 2-тієнілборонової кислоти (6,60 ммоль), 3,25 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,0 ммоль) і 385 мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,33 ммоль), і перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при 70 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 192,2.

Приготування 9ec: (1-бутил-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)метанол

## Стадія А:

До розчину 690 мг 1Н-[1,2,3]триазолу (10,0 ммоль) в 5 мл ДМФ додали 1,50 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,0 ммоль) і 1,50 г бромбутану (11,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у 50 мл води і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Регіоізмери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів: 2-бутил-2Н-[1,2,3]триазол елюювали першим, а потім 1-бутил-1Н-[1,2,3]триазол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 1-бутил-1Н-[1,2,3]триазолу: 7,62 (м, 1Н), 7,53 (м, 1Н), 4,32 (м, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н), 0,87 (м, 3Н).

## Стадія В:

До охолодженого розчину 428 мг 1-бутил-1Н-[1,2,3]триазолу (3,40 ммоль) в 15 мл ТГФ в атмосфері азоту додали 2,35 мл BuLi (1,6 М, 3,74 ммоль) при -78 °С, і суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додали 0,300 мл ДМФ (3,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш вилили у 50 мл води з льодом, і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 20 мл етанолу і додали 250 мг боргідриду натрію (6,50 ммоль) при 0 °С, і перемішували протягом 1 години при цій температурі, потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додали 1 мл води, і леткі речовини видалили при зниженому тиску. Залишок розбавили етилацетатом і промили сольовим розчином. Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 7,59 (с, 1Н), 5,46 (т, 1Н), 4,58 (д, 2Н), 4,32 (т, 2Н), 1,79 (м, 2Н), 1,29 (м, 2Н), 0,90 (м, 3Н).

Приготування 9ed: [1-(3-метоксипропіл)-1Н-1,2,3-триазол-5-іл]метанол

## Стадія А:

До розчину 690 мг 1Н-[1,2,3]триазолу (10,0 ммоль) в 5 мл ацетонітрилу додали 1,50 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,0 ммоль) і 1,68 г 1-бром-3-метоксипропану (11,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Регіоізмери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів: 2-(3-метоксипропіл)-1Н-[1,2,3]триазол елюювали першим, а потім 1-(3-метоксипропіл)-1Н-[1,2,3]триазол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 1-(3-метоксипропіл)-1Н-[1,2,3]триазолу: 8,12 (д, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 4,42 (т, 2Н), 3,29 (т, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 2,04 (м, 2Н).

## Стадія В:

До охолодженого розчину 378 мг 1-(3-метоксипропіл)-1Н-[1,2,3]триазолу (2,70 ммоль) в 12 мл ТГФ в атмосфері азоту додали 1,90 мл BuLi (1,6 М, 3,04 ммоль) при -78 °С, і перемішували протягом 30 хвилин, потім додали 0,220 мл ДМФ (3,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш вилили у 40 мл води з льодом, і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 16 мл етанолу і 200 мг боргідриду натрію (5,29 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 1 години при цій температурі, потім суміш

5 перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додали 1 мл води, і леткі речовини видалили при зниженому тиску. Залишок розбавили етилацетатом і промили сольовим розчином. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,60 (с, 1H), 5,46 (т, 1H), 4,57 (д, 2H), 4,37 (т, 2H), 3,31 (т, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,04 (м, 2H).

Приготування 9ee: (1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метанол

Стадія A: (Tang, Bo-Xiao et al Synthesis 2008, 1707)

15 Суміш 207 мг 1H-[1,2,3]триазолу (3,00 ммоль), 735 мг йодобензолу (3,60 ммоль), 57 мг оксиду міді(І) (0,60 ммоль), 216 мг 1,10-фенантроліну (1,20 ммоль) і 2,35 г гідрату TBAF (9,00 ммоль) нагрівали при  $115^\circ\text{C}$  протягом 22 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і промили сольовим розчином. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 1-феніл-1H-[1,2,3]триазолу.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,84 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,49 (м, 1H).

Стадія B:

25 До охолодженого розчину 216 мг 1-феніл-1H-[1,2,3]триазолу (1,50 ммоль) в 7 мл ТГФ в атмосфері азоту додали 1,00 мл BuLi (1,6 М, 1,60 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ , і суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додали 0,130 мл ДМФ (1,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Суміш вилили у 30 мл води з льодом і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 9 мл етанолу і 111 мг боргідриду натрію (2,94 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 1 години при цій температурі, потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додали 1 мл води і реакційну

30 суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавили етилацетатом і промили сольовим розчином. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску для отримання зазначеного у заголовку продукту.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 176,2$ .

Приготування 9ef: [1-(2-метоксіетил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл]метанол

35 Стадія A:

40 До розчину 2,50 г етил-1H-[1,2,3]триазол-5-карбоксилату (17,7 ммоль) в 20 мл ацетонітрилу і в 3 мл ДМФ додали 3,19 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (23,1 ммоль) і 3,20 г 1-бром-2-метоксіетану (23,1 ммоль) і суміш перемішували при  $35^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Потім суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Регіоізмери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів: етил-2-(2-метоксіетил)-2H-[1,2,3]триазол-4-карбоксилат елюювали першим, а потім етил-1-(2-метоксіетил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) етил-1-(2-метоксіетил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату: 8,22 (с, 1H), 4,59 (т, 2H), 4,43 (кв, 2H), 3,76 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,42 (т, 3H).

Стадія B:

45 До розчину 223 мг етил-1-(2-метоксіетил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату (1,12 ммоль) в 5 мл EtOH додали 105 мг боргідриду натрію (2,78 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішували протягом 1 години при цій температурі, потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додали 1 мл води і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували за допомогою ДХМ, тверді речовини фільтрували і фільтрат концентрували при

50 зниженому тиску для отримання зазначеного в заголовку продукту у вигляді жовтої олії.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,64 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,61 (т, 2H), 3,85 (т, 2H), 3,37 (с, 3H).

Приготування 9eg: 4-(2-гідроксіетил)-1-метил-піперазин-2-он

55 До суміші 450 мг 1-метилпіперазин-2-ону (3,00 ммоль) і 1,00 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,24 ммоль) в 5 мл ТГФ додали 1 мл 2-брометанолу (14,1 ммоль) і суміш перемішували при  $65^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH для отримання 4-(2-гідроксіетил)-1-метил-піперазин-2-ону.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 159,4$ .

Приготування 9eh: 2-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етанол

60 Стадія A:

До розчину 5,208 г 2-піперазин-1-ілетанолу (40 ммоль) в 250 мл сухого етанолу додали порціями 8,063 г 4-диметиламінопіридину (66 ммоль) і 12,1 мл (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетату (87 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання 2,2,2-трифтор-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етанолу.

#### Стадія В:

До суміші 3,300 г 2,2,2-трифтор-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етанолу (14,6 ммоль) і 1,988 г імідазолу (29,2 ммоль) в 50 мл ТГФ по краплях додали 4,7 мл хлор(триізопропіл)силану (21,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2,2,2-трифтор-1-[4-(2-триізопропілсилілоксіетил)піперазин-1-іл]етанолу.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 166 (5), 195 (100), 339 (11), 382 (1, [M<sup>+</sup>]).

#### Стадія С:

До розчину 1,55 г 2,2,2-трифтор-1-[4-(2-триізопропілсилілоксіетил)піперазин-1-іл]етанолу (4,0 ммоль) в 15 мл ТГФ додали 12 мл ВН<sub>3</sub> × ТГФ (1,0 М в ТГФ, 12 ммоль) при перемішуванні, і суміш нагрівали при 45 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш охолодили до кімнатної температури, надлишок ВН<sub>3</sub> розкладали шляхом додавання MeOH. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок випарили спільно з MeOH знову. Потім неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання триізопропіл-[2-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етокси]силану.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 138 (7), 165 (5), 181 (100), 325 (9), 368 (4, [M<sup>+</sup>]).

#### Стадія D:

До розчину 0,536 г триізопропіл-[2-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етокси]силану (1,45 ммоль) в 10 мл ТГФ додали 1,52 мл ТВАФ (1,0 М в ТГФ) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 3,64 (т, 2H), 3,06 (ушир. с, 2H), 2,98 (д, 2H), 2,78-2,68 (м, 4H), 2,63-2,53 (м, 5H).

Приготування 9еі: 2-[4-(2,2-Дифторетил)піперазин-1-іл]етанол

#### Стадія А:

До розчину 3,254 г 2-піперазин-1-ілетанолу (25 ммоль) в 60 мл безводного етанолу додали 7,82 г 4-диметиламінопіридину (64 ммоль) і 8 мл (2,2-дифторацетил) 2,2-дифторацетату (64 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі. Потім додали другу порцію 7,82 г 4-диметиламінопіридину (64 ммоль) і 8 мл (2,2-дифторацетил) 2,2-дифторацетату (64 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання 2,2-дифтор-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етанолу.

#### Стадія В:

1,800 г 2,2-дифтор-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етанолу (8,65 ммоль) і 1,178 г імідазолу (17,3 ммоль) розчинили в 25 мл ТГФ і до розчину по краплях додали 2,8 мл хлор(триізопропіл)силану (13,0 ммоль), який перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2,2-дифтор-1-[4-(2-триізопропілсилілоксіетил)піперазин-1-іл]етанолу.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 148 (4), 177 (100), 321 (5), 364 (1, [M<sup>+</sup>]).

#### Стадія С:

До розчину 1,40 г 2,2-дифтор-1-[4-(2-триізопропілсилілоксіетил)піперазин-1-іл]етанолу (3,84 ммоль) в 15 мл ТГФ додали 7,7 мл ВН<sub>3</sub> × ТГФ (1,0 М в ТГФ) при перемішуванні і суміш нагрівали при 45 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Після охолодження до кімнатної температури надлишок ВН<sub>3</sub> розкладали шляхом додавання MeOH.

Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок випарили спільно з MeOH знову. Потім неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-[4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-іл]етокситриізопропілсилану.

5 MS (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 59 (5), 70 (7), 97 (5), 120 (9), 147 (3), 163 (100), 307 (3) 350 (1, [M<sup>+</sup>]).

Стадія D:

До розчину 0,547 г 2-[4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-іл]етокситриізопропілсилану (1,56 ммоль) в 10 мл ТГФ додали 1,64 мл TBAF (1,0 М в ТГФ) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання зазначеного у заголовку продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 5,87 (т, 1H), 3,60 (т, 2H), 2,74 (тд, 2H), 2,66-2,41 (м, 10H).

15 Приготування 9ej: [2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідин-4-іл]метанол

Стадія A: N'-гідроксиди 4-метокси-2-(трифторметил)бензамідин

1 екв. гідроклориду гідроксиламіну розчинили в MeOH (1 мл/ммоль) і додали 1 екв. NaHCO<sub>3</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім додали (4-метокси-2-(трифторметил)бензонітрил і суміш нагрівали зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. MeOH частково випарили, залишок фільтрували і висушили при зниженому тиску.

Стадія B: 4-(диметоксиметил)-2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідин

Використовуючи Загальну методику 9C і цей проміжний продукт, отримали 4-(диметоксиметил)-2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідин.

25 HRMS: розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>: 328,1035, знайдено: 329,1099 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,35 (с, 6H), 3,91 (с, 3H), 5,31 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 8,96 (д, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 54,1, 56,3, 103,0, 107,7, 112,9, 116,8, 124,1, 129,1, 130,6, 134,1, 158,7, 160,3, 165,0, 165,5.

30 Стадія C: [2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідин-4-іл]метанол

Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідину з використанням Загальної методики 9A, отримали Приготування 9ej.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 285,2.

Приготування 9ek: [1-(4-піридилметил)піразол-5-іл]метанол

35 Стадія A: 4-[[5-(диметоксиметил)піразол-1-іл]метил]піридин

Виходячи з гідроклориду (гідразинометил)піридину з використанням Загальної методики 9D, отримали 4-[[5-(диметоксиметил)піразол-1-іл]метил]піридин.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,17 (с, 6H), 5,40 (с, 2H), 5,55 (с, 1H), 6,37 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,51 (д, 1H), 8,50 (д, 2H).

40 <sup>13</sup>C ЯМР (5 грудня МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 52,2, 53,3, 97,3, 106,7, 122,3, 139,0, 140,0, 147,1, 150,1.

Стадія B: [2-(4-піридилметил)піразол-3-іл]метанол

Виходячи з 4-[[5-(диметоксиметил)піразол-1-іл]піридину з використанням Загальної методики 9B, отримали Приготування 9ek.

45 <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) = 4,46 (д, 2H), 5,35 (ушир. с, 1H), 5,40 (с, 2H), 6,25 (д, 1H), 7,04 (дм, 2H), 7,43 (д, 1H), 8,49 (дм, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) = 51,6, 54,3, 105,9, 122, 4, 138,9, 143,5, 147,2, 150,1.

Приготування 9ei: [1-(2-метоксифеніл)піразол-3-іл]метанол

i

Приготування 9em: [1-(2-метоксифеніл)піразол-5-іл]метанол

50 Стадія A: 3-(диметоксиметил)-1-(2-метоксифеніл)піразол і 5-(диметоксиметил)-1-(2-метоксифеніл)піразол

Виходячи з гідроклориду 2-метоксифенілгідрозину з використанням Загальної методики 9D, отримали 3-(диметоксиметил)-1-(2-метоксифеніл)піразол як продукт, який елюювали в першу чергу.

55 MS: (M+H)<sup>+</sup> = 249,2.

Продукт, який елюювали другим, являє собою 3-(диметоксиметил)-2-(2-метоксифеніл)піразол.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 249,2.

Стадія B1: [1-(2-метоксифеніл)піразол-3-іл]метанол



Виходячи з 3-(диметоксиметил)-1-(2-метоксифеніл)піразолу з використанням Загальної методики 9B, отримали [1-(2-метоксифеніл)піразол-3-іл]метанол як Приготування 9el.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,08 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,06 (тд, 1H), 6,42 (д, 1H), 5,13 (т, 1H), 4,49 (д, 2H), 3,86 (с, 3H).

5 Стадія B2: [1-(2-метоксифеніл)піразол-5-іл]метанол

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-(2-метоксифеніл)піразолу з використанням Загальної методики 9B, отримали [1-(2-метоксифеніл)піразол-5-іл]метанол як Приготування 9em.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,55 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,07 (тд, 1H), 6,35 (м, 1H), 5,14 (т, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,75 (с, 3H).

10 Приготування 9ep: [1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол-5-іл]метанол

i

Приготування 9eo: [1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол-3-іл]метанол

Стадія A: 5-(диметоксиметил)-1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол і 3-(диметоксиметил)-1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол

15 Виходячи з гідрохлориду (2-метоксифеніл)метилгідразину з використанням Загальної методики 9D, отримали 5-(диметоксиметил)-1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол як продукт, який елюювали в першу чергу.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3,19 (с, 6H), 3,83 (с, 3H), 5,28 (с, 2H), 5,53 (с, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,56 (дм 1H), 6,84 (м, 1H), 7,01 (дм, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,46 (д, 1H).

20  $^{13}\text{C}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 48,2, 53,1, 55,2, 97,2, 106,2, 111,0, 120,7, 128,0, 129,1, 138,5.

Продукт, який елюювали другим, являє собою 3-(диметоксиметил)-1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3,23 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 5,25 (с, 2H), 5,33 (с, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,82 (дм, 1H), 6,89 (м, 1H), 7,03 (дм, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,69 (д, 1H).

25  $^{13}\text{C}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 50,5, 52,9, 55,9, 9,8 9, 104,0, 111,3, 120,8, 129,0, 129,6, 131,6.

Стадія B1: [2-[(2-метоксифеніл)метил]піразол-3-іл]метанол

Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-[(2-метоксифеніл)метил]піразолу з використанням Загальної методики 9B, отримали [1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол-5-іл]метанол як Приготування 9ep.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,39 (д, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,53 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,29 (м, 2H), 5,28 (м, 1H), 4,46 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

Стадія B2: [1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол-3-іл]метанол

Виходячи з 3-(диметоксиметил)-1-[(2-метоксифеніл)метил]піразолу з використанням Загальної методики 9B, отримали [1-[(2-метоксифеніл)метил]піразол-3-іл]метанол як Приготування 9eo.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,63 (д, 1H), 7,2 9 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,19 (д, 1H), 5,21 (з, 2H), 4,97 (т, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,82 (с, 3H).

Приготування 9er: [1-(2-етоксіетил)піразол-5-іл]метанол

Стадія A: 5-(диметоксиметил)-1-(2-етоксіетил)піразол

40 Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1H-піразолу (Приготування 9a5) і 2-брометил етилового ефіру з використанням Загальної методики 9F, отримали 5-(диметоксиметил)-1-(2-етоксіетил)піразол.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 215,2$ .

Стадія B: [1-(2-етоксіетил)піразол-5-іл]метанол

45 Виходячи з 5-(диметоксиметил)-1-(2-етоксіетил)піразолу з використанням Загальної методики 9B, отримали [2-(2-етоксіетил)піразол-3-іл]метанол (Приготування 9er).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 170,1055, знайдено: 171,1135 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приготування 9eq: [2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метанол

Стадія A: 2-Фтор-N'-гідроксибензамідин

50 11,48 г (165 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну і 13,87 г (165 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$  розчинили в 120 мл MeOH і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 10 г (82,6 ммоль) 2-фторбензонітрилу і суміш перемішували при 75 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Розчинник частково випарили, залишок фільтрували, промили MeOH, фільтрат концентрували. Суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc.

55 Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія B: 2-фторбензамідин

60 12,67 г 2-фтор-N'-гідроксибензамідину (81,55 ммоль) розчинили в AcOH при 0 °C і додали 9,24 мл (97,86 ммоль)  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали 630 мг 10 %-ного Pd/C і суміш

перемішували при тиску 4 бари в атмосфері  $H_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш фільтрували через целіт і леткі речовини видалили у вакуумі для отримання 2-фторбензамідину.

МС:  $(M+H)^+ = 139,4$ .

5 Стадія С: 4-(диметоксиметил)-2-(2-фторфеніл)піримідин

Виходячи з 2-фторбензамідину з використанням Загальної методики 9С, отримали 4-(диметоксиметил)-2-(2-фторфеніл)піримідин.

МС:  $(M+H)^+ = 249,2$ .

Стадія D: [2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метанол

10 Виходячи з 4-(диметоксиметил)-2-(2-фторфеніл)піримідину з використанням Загальної методики 9А, отримали [2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9eq).

МС:  $(M+H)^+ = 205,2$ .

Приготування 9ег: [2-[2-(тридейтеріометокси)феніл]піримідин-4-іл]метанол

Стадія А: N',2-дигідроксибензамідин

15 17,5 г  $H_2N-OH \times HCl$  (252 ммоль) розчинили в 250 мл метанолу, а потім додали 21,1 г  $NaHCO_3$  (252 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додали 15,0 г 2-гідроксибензонітрилу (126 ммоль) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолодили до  $0^\circ C$ , суміш фільтрували, і фільтрат концентрували насухо. Додали 75 мл води і екстрагували  $3 \times 75$  мл етилацетату. Об'єднаний органічний шар висушили над  $MgSO_4$  для отримання світло-жовто-коричневих кристалів.

МС (ESI+): 153,2.

Стадія В: 2-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]фенол

25 18,0 г N'-гідрокси-2-метоксибензамідину (118 ммоль) розчинили в 350 мл оцтової кислоти і додавали по краплях 13,4 мл оцтового ангідриду (14,49 г, 141,9 ммоль) при  $40^\circ C$ . Потім суміш перемішували при  $50^\circ C$  протягом 45 хвилин для досягнення 100 % перетворення за допомогою ВЕРХ. Додали 1,26 г Pd/C (7 м/м %, Pd на C, № за каталогом Strem: 46-1900) і суміш перемішували при тиску 4 бари в атмосфері  $H_2$  протягом 4 годин для досягнення 100 % перетворення. Потім суміш фільтрували через целіт, промили оцтовою кислотою і фільтрат концентрували досуха, потім до неочищеного продукту додали 20 мл діетилового ефіру і отриману таким чином суміш обробляли ультразвуком протягом 10 хвилин. Суміш фільтрували, осад промили 30 мл діетилового ефіру, а потім осад висушили для отримання світло-жовтих кристалів. Отриману сіль амідину оцтової кислоти використовували без додаткового очищення.

35 Неочищений амідин розчинили в 350 мл метанолу, потім порціями додали 16,0 г метоксиду натрію (295 ммоль) при кімнатній температурі, а потім додали 28,7 г (Е)-4-(диметиламіно)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-ону (Приготування 9a1) (166 ммоль), та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Леткі речовини випарили, потім додали 150 мл сольового розчину і рН довели до 6 за допомогою 2N HCl. Суміш екстрагували за допомогою  $3 \times 150$  мл етилацетату. Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії.

МС (ESI+): 247,2.

Стадія С: 4-(диметоксиметил)-2-[2-(тридейтеріометокси)феніл]піримідин

45 До розчину 5,06 г 2-[4-(диметоксиметил)піримідин-2-іл]фенолу (20,5 ммоль) в 60 мл ДМФ додали 7,70 г карбонату цезію (23,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім при  $35^\circ C$  протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску ( $55^\circ C$ , 10 мбар), а потім додали 60 мл сольового розчину і суміш екстрагували за допомогою  $3 \times 60$  мл етилацетату. Об'єднаний органічний шар висушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

МС (ESI+): 264,2.

Стадія D: [2-[2-(тридейтеріометокси)феніл]піримідин-4-іл]метанол

55 5N HCl (22 мл, 1,2 мл/ммоль) розбавили діоксаном 22 мл (1,2 мл/ммоль), а потім додали 4,81 г 4-(диметоксиметил)-2-[2-(тридейтеріометокси)феніл]піримідину (18,27 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при  $50^\circ C$  протягом 16 годин для досягнення 98 % перетворення за допомогою ВЕРХ. Реакційну суміш охолодили до  $0^\circ C$ . рН довели до 9 шляхом додавання порціями 5,6 г гідроксиду натрію (140 ммоль) і розчину  $K_2CO_3$  (водн, 10 %). При  $0^\circ C$  до реакційної суміші порціями додали 795 мг боргідриду натрію (1,15 екв, 21 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім додали 20 мл сольового розчину і екстрагували за допомогою  $2 \times 60$  мл етилацетату. До водної фази додали 30 мл насиченого розчину  $NH_4Cl$  і

екстрагували 2 × 60 мл етилацетату ще раз. Органічні шари об'єднали, висушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили на колонці Gold ISCO з 80 г діоксиду кремнію з використанням суміші гептану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 9еґ у вигляді білих кристалів.

5 MC (ESI+): 220,2.

Приготування 10а: Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

10 1,77 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8а) (2,5 ммоль), 1,17 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9аа) (7,5 ммоль) і 1,97 г PPh<sub>3</sub> (7,5 ммоль) розчинили в 50 мл сухого толуолу, потім додали 1,74 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (7,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,70 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,17 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,74 (т, 1H), 6,31 (д, 1H), 5,47 (дд, 1H), 5,17 (д, 1H), 5,11 (д, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,12 (дд, 1H), 2,69 (м, 2H), 2,56 (дд, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,46 (ушир. с, 4H), 2,24 (ушир. с, 4H), 2,10 (с, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 842,2487, знайдено: 843,2660 (M+H).

Приготування 10b: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

25 0,975 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8b) (1,5 ммоль), 0,702 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9аа) (4,5 ммоль) і 1,180 г PPh<sub>3</sub> (4,5 ммоль) розчинили в 50 мл сухого толуолу, а потім додали 1,036 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (4,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску, додали Et<sub>2</sub>O, суміш перемішували і обробили ультразвуком. Осаджені білі кристали відфільтрували і промили Et<sub>2</sub>O. Фільтрат концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,69 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,30 (дд, 2H), 7,23 (т, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,16 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,74 (т, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,47 (дд, 1H), 5,17 (д, 1H), 5,11 (д, 1H), 4,19 (т, 1H), 4,15 (т, 1H), 4,08 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,13 (д, 1H), 2,64 (т, 2H), 2,56 (д, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,19 (с, 6H), 1,85 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 787,2065, знайдено: 788,2148 (M+H).

Приготування 10с: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

40 1,39 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8с) (2,00 ммоль), 0,94 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9аа) (6,00 ммоль) і 1,57 г PPh<sub>3</sub> (6,00 ммоль) розчинили в 40 мл сухого толуолу, потім додали 1,38 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (6,00 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

50 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,70 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,00 (дм, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,35 (дм, 1H), 5,89 (дд, 1H), 5,71 (т, 1H), 5,48 (дд, 1H), 5,18 (д, 1H), 5,12 (д, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,15 (дд, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,50 (ушир. с, 4H), 2,49 (дд, 1H), 2,27 (ушир. с, 4H), 2,11 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 832,2280, знайдено: 833,2332 (M+H).

55 Приготування 10d: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

60 1,80 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлоро-2-метил-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8р) (2,5 ммоль), 1,17 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9аа) (7,5 ммоль) і 1,9 г

7  $\text{PPh}_3$  (7,5 ммоль) розчинили в 50 мл сухого толуолу, потім додали 1,74 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (7,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту м не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}_2$ : 856,2644, знайдено: 857,2743 (M+H).

Приготування 10e: етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

1,77 г етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8q) (2,5 ммоль), 1,17 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9aa) (7,5 ммоль) і 1,97 г  $\text{PPh}_3$  (7,5 ммоль) розчинили в 50 мл сухого толуолу, потім додали 1,74 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (7,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

МС: (M+H) = 843,2.

Приготування 10f: етил-(2S)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

1,77 г етил-(2S)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8r) (2,5 ммоль), 1,17 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9aa) (7,5 ммоль) і 1,97 г  $\text{PPh}_3$  (7,5 ммоль) розчинили в 50 мл сухого толуолу, потім додали 1,74 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (7,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

МС: (M+H) = 843,2.

Приготування 11a: етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-2-етил-4-гідроксифеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (суміш діастереоізомерів)

403 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4e) (0,80 ммоль), 371 мг [2-хлор-3-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану (Приготування 5e) (0,85 ммоль), 57 мг Ataphos (0,08 ммоль) і 652 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,00 ммоль) розчинили у 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали до 110 °C протягом 15 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім додали воду і рН довели до 6 за допомогою 2 M HCl. Потім суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN як елюенту для отримання етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-2-етил-4-триізопропілсилілоксифеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (MS (M+H): 735,2). Потім суміш розчинили в 2 мл толуолу, додали 0,45 мл TBAF (0,45 ммоль в 1 M ТГФ) і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Потім суміш розбавили ДХМ, промили водою і сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 11a у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС (M+H): 579,2 для обох діастереоізомерів.

Приготування 11b: етил-(2R)-2-[5-(3-фтор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (суміш діастереоізомерів)

503 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4e) (1,00 ммоль), 378 мг 2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5g) (1,50 ммоль), 21 мг Ataphos (0,03 ммоль) і 652 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали до 110 °C протягом 10 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім додали воду і рН довели до 6 за допомогою 2 M HCl. Потім суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 11b у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС (М+Н): 549,0, (МН): 547,0 для обох діастереомерів.

Приготування 12: 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-*d*]піримідин

25,00 г 4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідину (Приготування 1с) (84,31 ммоль), 39,94 г 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокс]етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5b) (101,2 ммоль) і 53,69 г  $K_3PO_4$  (252,9 ммоль) розчинили в 300 мл диметилового ефіру та 200 мл води. Додали 946 мг ацетату паладію (4,221 ммоль) і 3,021 г  $^nBuPd_2$  (8,433 ммоль), а потім суміш перемішували при 60 °С в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім ДМЕ випарили і осад твердої речовини фільтрували і промили водою. До відфільтрованої твердої речовини додали 100 мл MeCN і обробили ультразвуком, а потім фільтрували для отримання блідо-жовтої твердої речовини як Приготування 12.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 8,98 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,25-4,16 (м, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,54 (ушир. с, 4H), 2,32 (ушир. с, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

Приготування 13: 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідин

21,95 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-*d*]піримідину (Приготування 12) (50,20 ммоль) розчинили в 500 мл сухого ТГФ в атмосфері  $N_2$  і потім охолодили до -78 °С. Додали 50,20 мл диізопропіламиду літію (100,4 ммоль, 2 М в ТГФ, EtPh, гексані) і суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім додали 25,48 г йоду (100,4 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Леткі речовини випарили; залишок розбавили ДХМ, промили 10 % розчином тіосульфату натрію. Водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Додали 50 мл MeCN і обробляли ультразвуком протягом 10 хвилин, фільтрували, промили MeCN з отриманням блідо-жовтої твердої речовини як Приготування 13.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 8,93 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,56 (ушир. с, 4H), 2,34 (ушир. с, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Приготування 14: 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-*d*]піримідин

3,00 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-*d*]піримідину (Приготування 13) (5,32 ммоль), 2,06 г 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (9,05 ммоль), 377 мг AtaPhos (0,53 ммоль) і 5,205 г карбонату цезію (15,97 ммоль) помістили в 250 мл колбу. Додали 80 мл діоксану і 20 мл води, і потім суміш перемішували при 70 °С в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До реакційної суміші додали сольовий розчин і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску, а потім очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ/MeOH як елюентів для отримання Приготування 14.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 8,93 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 5,65 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Приготування 15a: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-нітро-феніл)-6-етил-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

483 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (Приготування 6i) (1,00 ммоль) розчинили в 10 мл MeCN, потім додали 139 мг тетрафторборату нітронію (1,05 ммоль), суспендованого в 10 мл MeCN, і суміш перемішували при 0 °С протягом 50 хвилин. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 15a.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 11,19 (ушир. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,72 (м, 2H), 5,59 (дд, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,97 (дд, 1H), 2,74-2,61 (м, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,18 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $C_{25}H_{22}ClN_3O_6S$ : 527,0918, знайдено: 528,0986 (М+Н).

Приготування 15b: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

1,339 г метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-нітро-феніл)-6-етил-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (Приготування 15a) (2,536 ммоль) розчинили в 40 мл MeOH. Додавали 270 мг Selcat Q6 і суміш перемішували при 40 °С при 4 атм. тиску  $H_2$  протягом 90 хвилин. Потім суміш фільтрували через целіт і леткі речовини випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 15b.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,78 (ушир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,16 (м, 3H), 6,67 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,45 (дд, 1H), 4,88 (ушир. с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,92 (дд, 1H), 2,78 (дд, 1H), 2,72-2,59 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,17 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ : 497,1176, знайдено: 498,1259 (M+H).

5 Приготування 15с: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[7-хлор-2-(хлорметил)-6-метил-1,3-бензоксазол-5-іл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

100 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (Приготування 15b) (0,20 ммоль) розчинили в 0,5 мл сухого толуолу в атмосфері азоту. Додали 57 мкл триетил-ортохлорацетату (0,30 ммоль) і суміш перемішували при 100 °C протягом 1 години. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 15с.

МС (M+H): 556,0.

15 Приготування 15d: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-5-йодо-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

483 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (Приготування 6i) (1,0 ммоль) розчинили в 5 мл EtOH, а потім додали 305 мг йоду (1,2 ммоль) і 405 мг  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (1,3 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Потім суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 15d.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,10 (ушир. с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,15 (м, 3H), 6,63 (м, 2H), 5,49 (дд, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,00 (дд, 1H), 2,69 (дд, 1H), 2,65 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,17 (т, 3H).

25 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClIN}_2\text{O}_4\text{S}$ : 608,0034, знайдено: 609,0130 (M+H).

Приготування 15е: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3,5-дихлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

483 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (Приготування 6i) (1,0 ммоль) розчинили в 5 мл ТГФ, потім додали 147 мг NCS (1,1 ммоль) і суміш перемішували при 50 °C протягом 3 годин. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 15е.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,21 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (м, 3H), 6,66 (м, 2H), 5,52 (дд, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,98 (дд, 1H), 2,70-2,60 (м, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,17 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 516,0677, знайдено: 517,0772 (M+H).

Приготування 15f: метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-бром-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

40 169 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (Приготування 6i) (0,35 ммоль) розчинили в 2 мл ТГФ, а потім додали 64 мг NBS (0,36 ммоль) і суміш перемішували при 50 °C протягом 10 хвилин. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 15f.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,10 (ушир. с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,15 (м, 3H), 6,65 (м, 2H), 5,50 (дд, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,98 (дд, 1H), 2,70-2,59 (м, 3H), 1,97 (с, 1H), 1,16 (т, 3H).

МС (M+H): 561,0, (MH): 559,0.

Якщо не зазначене інше, сполуки Приготувань 16а - 16g отримали з використанням Загальної методики 16А, описаної нижче.

50 Загальна методика 16А:

2,5 екв. 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d), 1,0 екв. відповідного спирту і 1,5 екв. карбонату цезію розчинили в сухому ДМСО (0,25 м для Приготування 1d). Суміш перемішували при 100 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили водою, рН довели до 7 за допомогою 2 М HCl, а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

60 Приготування 16а: етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 16А і етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3bg) як відповідний спирт, отримали Приготування 16а.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (с, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,73 (дт, 1H), 5,92 (дд, 2H), 5,82 (т, 1H), 4,20 (дкв, 2H), 3,40 (д, 2H), 2,93 (кв, 2H), 1,33 (т, 3H), 1,21 (т, 3H).

5 Приготування 16b: етил-(2R)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 16А і етил-(2R)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3bd) як відповідний спирт, отримали Приготування 16b.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,48 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,76 (т, 1H), 5,81 (дд, 1H), 4,54 (дт, 2H), 4,19 (дкв, 2H), 3,44-3,32 (м, 2H), 3,19 (т, 2H), 2,92 (кв, 2H), 1,32 (т, 3H), 1,20 (т, 3H).

Приготування 16c: етил-(2S)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 16А і етил-(2S)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3be) як відповідний спирт, отримали Приготування 16c.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,48 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,76 (т, 1H), 5,81 (дд, 1H), 4,54 (дт, 2H), 4,19 (дкв, 2H), 3,44-3,32 (м, 2H), 3,19 (т, 2H), 2,92 (кв, 2H), 1,32 (т, 3H), 1,20 (т, 3H).

Приготування 16d: етил-3-(бензофуран-7-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноат

20 Використовуючи Загальну методику 16А і етил-3-(бензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3bb) як відповідний спирт, отримали Приготування 16d.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,47 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,16 (т, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,94 (дд, 1H), 4,18 (дкв, 2H), 3,79-3,66 (м, 2H), 2,90 (кв, 2H), 1,31 (т, 3H), 1,16 (т, 3H).

Приготування 16e: етил-(2S)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-фторфеніл)пропаноат

25 Використовуючи Загальну методику 16А і етил-(2S)-3-(2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3az) як відповідний спирт, отримали Приготування 16e.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,48 (с, 1H), 7,45 (дт, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 5,78 (дд, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,92 (кв, 2H), 1,33 (т, 3H), 1,20 (т, 3H).

30 Приготування 16f: етил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-фторфеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику 16А і етил-(2R)-3-(2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3ba) як відповідний спирт, отримали Приготування 16f.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,48 (с, 1H), 7,45 (дт, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 5,78 (дд, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,92 (кв, 2H), 1,33 (т, 3H), 1,20 (т, 3H).

35 Приготування 16g: етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноат

Використовуючи Загальну методику 16А і етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3bh) як відповідний спирт, отримали Приготування 16g.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (с, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,73 (дт, 1H), 5,92 (дд, 2H), 5,82 (т, 1H), 4,20 (дкв, 2H), 3,40 (д, 2H), 2,93 (кв, 2H), 1,33 (т, 3H), 1,21 (т, 3H).

Приготування 17a: етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

i

45 Приготування 17b: етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

0,482 г етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноату (Приготування 16a) (0,92 ммоль), 0,737 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,74 ммоль), 0,041g Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,18 ммоль), 0,130 г <sup>n</sup>BuPAd<sub>2</sub> (0,36 ммоль), 2,7 мл розчину Bu<sub>4</sub>NOH (2,7 ммоль, 1,0 М у воді) і 6,6 мл ДМЕ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі при перемішуванні. рН суміші довели до 6 за допомогою 2 М HCl, а потім екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, збираючи діастереомер, який елюється раніше, як Приготування 17a і діастереомер, який елюється пізніше, як Приготування 17b.

Приготування 17a: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,28 (ушир. с, 1H), 8,53 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,58 (т, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,82 (д, 1H), 5,30 (дд, 1H), 4,09 (м, 2H), 2,97 (дд, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,44 (дд, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,09 (т, 3H).

Приготування 17b:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,23 (ушир. с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,62 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,92 (д, 1H), 5,43 (дд, 1H), 4,02 (м, 2H), 2,86 (дд, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,58 (дд, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,04 (т, 3H).

Приготування 17c: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)пропаноат

0,525 г етил-(2R)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноату (Приготування 16b) (1,0 ммоль), 0,670 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,5 ммоль), 0,063 г AtаPhos (0,09 ммоль), 2,5 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (2,5 ммоль, 1,0 М у воді) і 4,5 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі при перемішуванні, рН суміші довели до 6 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , а потім екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, як Приготування 17c.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,23 (ушир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,62 (т, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,38 (дд, 1H), 4,49 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,11 (т, 2H), 2,87 (дд, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,45 (дд, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,05 (т, 3H).

Приготування 17d: етил-(2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)пропаноат

0,525 г етил-(2S)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноату (Приготування 16c) (1,0 ммоль), 0,670 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,5 ммоль), 0,063 г AtаPhos (0,09 ммоль), 2,5 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (2,5 ммоль, 1,0 М у воді) і 4,5 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі при перемішуванні. рН суміші довели до 6 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , а потім екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, як Приготування 17d.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,23 (ушир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,62 (т, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,38 (дд, 1H), 4,49 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,11 (т, 2H), 2,87 (дд, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,45 (дд, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,05 (т, 3H).

Приготування 17e: етил-(2R)-3-(бензофуран-7-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

Приготування 17f: етил-(2S)-3-(бензофуран-7-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

0,647 г етил-3-(бензофуран-7-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноату (Приготування 16d) (1,24 ммоль), 0,766 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,85 ммоль), 0,087 г AtаPhos (0,12 ммоль), 2,5 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (2,5 ммоль, 1,0 М у воді) і 5 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі при перемішуванні. рН суміші довели до 6 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , суміш фільтрували через шар целіту, і шар целіту промили водою і МТБЕ. Потім фази відокремили, а водний шар екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Чотири стереоізомери, які містять суміш, спочатку виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, і зібрали рацемічну суміш, яка елюється пізніше. Потім подальше відокремлення суміші здійснили шляхом хіральної хроматографії, Колонка: AD, елюенти: гептан/етанол. Енантіомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 17e з ee >99,8 % і енантіомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 17f з ee: 99,6 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,25 (ушир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,36 (м, 1H), 5,57 (дд, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,22 (дд, 1H), 2,90 (дд, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 0,94 (т, 3H).

Приготування 17g: етил-(2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-фторфеніл)пропаноат

0,425 г етил-(2S)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-фторфеніл)пропаноату (Приготування 16e) (0,85 ммоль), 0,570 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,12 ммоль), 0,053 г AtаPhos (0,075 ммоль), 2,13 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (2,13 ммоль, 1,0 М у воді) і 4 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі при перемішуванні. рН суміші довели до 6 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , суміш фільтрували через шар целіту, шар



промили водою і МТБЕ. Потім фази відділили, а водний шар екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, як Приготування 17g.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,97 (тд, 1H), 6,45 (тд, 1H), 5,42 (дд, 1H), 4,00 (м, 2H), 2,93 (дд, 1H), 2,72 (дд, 1H), 2,63 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,02 (т, 3H).

Приготування 17h: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-фторфеніл)пропаноат

10 0,425 г етил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-фторфеніл)пропаноату (Приготування 16f) (0,85 ммоль), 0,570 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,12 ммоль), 0,053 г AtaPhos (0,075 ммоль), 2,13 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (2,13 ммоль, 1,0 М у воді) і 4 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі при перемішуванні. рН суміші довели до 6 за допомогою 2М HCl, суміш фільтрували через шар целіту, шар промили водою і МТБЕ. Потім фази відділили, а водний шар екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, як Приготування 17h.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,97 (тд, 1H), 6,45 (тд, 1H), 5,42 (дд, 1H), 4,00 (м, 2H), 2,93 (дд, 1H), 2,72 (дд, 1H), 2,63 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,02 (т, 3H).

Приготування 17i: етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

25 і  
Приготування 17j: етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

0,482 г етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноату (Приготування 16g) (0,92 ммоль), 0,737 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,74 ммоль), 0,041 г  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,18 ммоль), 0,130 г  $^n\text{BuPAd}_2$  (0,36 ммоль), 2,7 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (2,7 ммоль, 1,0 М у воді) і 6,6 мл ДМЕ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі при перемішуванні. рН суміші довели до 6 за допомогою 2 М HCl, а потім екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, збираючи діастереомер, який елюється раніше, як Приготування 17i і діастереомер, який елюється пізніше, як Приготування 17j.

Приготування 17i:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,28 (ушир. с, 1H), 8,53 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,58 (т, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,82 (д, 1H), 5,30 (дд, 1H), 4,09 (м, 2H), 2,97 (дд, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,44 (дд, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,09 (т, 3H).

40 Приготування 17j:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,23 (ушир. с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,62 (т, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,92 (д, 1H), 5,43 (дд, 1H), 4,02 (м, 2H), 2,86 (дд, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,58 (дд, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,04 (т, 3H).

Приготування 18a: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-5-метокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

45 444 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4k) (0,85 ммоль), 297 мг 2-хлор-6-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5k) (1,00 ммоль), 62 мг  $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$  (0,085 ммоль) і 326 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали до 110 °C протягом 10 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приготування 18a.

55  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 9,60 (ушир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,66 (т, 1H), 6,05 (дд, 1H), 5,32 (дд, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,10 (дд, 1H), 2,37 (дд, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,11 (т, 3H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ : 566,1278, знайдено: 567,1360 (M+H).

60 Приготування 18b: етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2,5-диметилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (суміш діастереоізомерів)

- 522 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4k) (1,00 ммоль), 351 мг 2-хлор-3,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5l) (1,24 ммоль), 73 мг  $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$  (0,10 ммоль) і 489 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,50 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали до 110 °C протягом 12 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$ , екстрагували за допомогою ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування 18b у вигляді суміші діастереоізомерів.
- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 9,25 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,06/6,94 (с, 1H), 6,87 (д, 1H) 6,65/6,61 (т, 1H), 6,11/6,06 (дд, 1H), 5,33/5,25 (дд, 1H), 4,14-4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,09/3,05 (дд, 1H), 2,44-2,34 (м, 1H), 2,27/2,26 (с, 3H), 2,18/2,09 (с, 3H), 2,04/2,02 (с, 3H), 1,09 (т, 3H).
- HRMS: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ : 550,1329, знайдено: 551,1412 (M+H).
- 15 Приготування 18c: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-5-фтор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат
- 522 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4k) (1,00 ммоль), 403 мг 2-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5m) (1,5 ммоль), 71 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,1 ммоль) і 652 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали до 100 °C протягом 15 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$ , екстрагували за допомогою ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 18c.
- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,56 (ушир. с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,17 (дт, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,69 (т, 1H), 6,23 (дд, 1H), 5,41 (дд, 1H), 4,11-4,01 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,03 (дд, 1H), 2,52 (дд, 1H), 2,06 (м, 6H), 1,08 (т, 3H).
- HRMS: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{S}$ : 554,1078, знайдено: 555,1166 (M+H).
- 30 Приготування 19a: етил-3-(бензофуран-4-іл)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноат
- 2,676 г 4-хлор-5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2f) (8 ммоль), 0,937 г етил-3-(бензофуран-4-іл)-2-гідроксипропаноату (Приготування 3bc) (4 ммоль) і 1,955 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6 ммоль) помістили в колбу. Додали 20 мл сухого  $\text{DMCO}$  і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, рН довели до 8 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 19a.
- 40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,50 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,22 (т, 1H), 6,94 (д, 1H), 5,82 (дд, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,71-3,59 (м, 2H), 2,18 (с, 3H).
- Приготування 20a: етил-(2R)-3-(бензофуран-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат
- і
- 45 Приготування 20b: етил-(2S)-3-(бензофуран-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат
- 0,850 г етил-3-(бензофуран-4-іл)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)оксипропаноату (Приготування 19a) (1,6 ммоль), 0,859 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (3,2 ммоль), 0,110 г  $\text{AtaPhos}$  (0,16 ммоль) і 1,043 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,2 ммоль) помістили в камеру мікрохвильового реактору. Додали 16 мл діоксану і 4,8 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 80 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Суміш фільтрували через шар целіту, шар промили водою і МТБЕ. рН фільтрату довели до 7 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , а потім його струшували. Водну фазу екстрагували МТБЕ, об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Суміш, що містить чотири стереоізомери, відокремили в першу чергу за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів, і зібрали рацемічну суміш, яка елюється пізніше. Потім цю суміш відділили за допомогою хіральної хроматографії, колонка: AD, елюенти: гептан/етанол. Продукт, який елюється раніше, зібрали як Приготування 20a з ее: 96,8 %, продукт, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 20b з ее >99,8 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 10,31 (ушир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 7,05 (дд, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,49 (дд, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,16 (дд, 1H), 2,98 (дд, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 0,97 (т, 3H).

Приготування 21: метил-(2R)-2-(6-бром-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноат

15,39 г 6-бром-4-хлоро-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1е) (41 ммоль), 11,08 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-фенілпропаноату (61,5 ммоль) і 26,71 г карбонату цезію (82 ммоль) помістили в 100 мл колбу. Додали 40 мл сухого ДМСО і суміш перемішували при 70 °С в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш вилили в 200 мл води, а потім рН довели до ~5. Осаджений продукт зібрали шляхом фільтрування.

МС (M+H) = 519,0.

Приготування 22: метил-(2R)-2-[6-бром-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат

1,557 г метил-(2R)-2-(6-бром-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноату (Приготування 21) (3,0 ммоль), 1,289 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (4,8 ммоль), 219 мг Pd(ddpf)Cl<sub>2</sub> (0,3 ммоль) і 2,931 г карбонату цезію (9,0 ммоль) помістили в 30 мл мікрохвильову пробірку. Після додавання 12 мл діоксану і 6 мл води реакційну суміш нагрівали при 120 °С в атмосфері азоту при перемішуванні протягом 25 хвилин у мікрохвильовому реакторі. До реакційної суміші додали воду і рН довели до 5 за допомогою 2M HCl. Отриману суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 22.

МС (M+H) = 532,0.

Приготування 23а: [2-хлор-4-(4-хлортієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-3-метилфенокси]-триізопропілсилан

34,50 г 4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1с) (116,3 ммоль), 59,32 г [2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-триізопропілсилану (Приготування 5с) (139,6 ммоль), 653 мг Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,908 ммоль), 2,085 г <sup>18</sup>BuPAd<sub>2</sub> (5,817 ммоль) і 74,09 г K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (349,0 ммоль) помістили в 1 л колбу. Після додавання 450 мл ДМЕ і 150 мл води реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До реакційної суміші додали насичений водний NH<sub>4</sub>Cl, і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину обробили ультразвуком у суміші ацетонітрилу/води (3:1) і зібрали шляхом фільтрування для отримання Приготування 23а.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,95 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,40-1,29 (м, 3H), 1,10 (дд, 18H).

Приготування 23b: 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин

Стадія А:

Суміш 4,26 г (3-хлор-2-метилфеніл)боронової кислоти (25,0 ммоль) і 2,954 г 2,3-диметилбутан-2,3-діолу (25,0 ммоль) розчинили в 125 мл 2-Ме-ТГФ і додали 0,2 г сухої іонообмінної смоли Amberlyst 15 H<sup>+</sup> (яку попередньо випарили спільно з толуолом), і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Розчин фільтрували через шар целіту, промили 2-Ме-ТГФ і фільтрат випарили при зниженому тиску для отримання 2-(3-хлор-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану. Отриманий матеріал використовували без додаткового очищення.

Стадія В:

3,558 г 4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1с) (12,0 ммоль), 3,636 г 2-(3-хлор-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Стадія А, 14,4 ммоль), 67,4 мг Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 ммоль), 0,215 г <sup>18</sup>BuPAd<sub>2</sub> (0,6 ммоль) і 7,645 г K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (36,0 ммоль) помістили в колбу. Після додавання 45 мл ДМЕ і 15 мл води суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До реакційної суміші додали насичений водний NH<sub>4</sub>Cl і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання Приготування 23b.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,89 (с, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,14 (дд, 1H), 2,14 (с, 3H).

Приготування 24a: [2-хлор-4-(4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-3-метилфенокси]-триізопропілсилан

38,00 г [2-хлор-4-(4-хлортієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-3-метилфенокси]-триізопропілсилану (Приготування 23a) (81,27 ммоль) розчинили в 1 л сухого ТГФ, потім охолодили до -78 °С в атмосфері аргону. Додали 48,76 мл диізопропіламіду літію (97,53 ммоль, 2 М в ТГФ, EtPh, гексані) і суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім додали 24,75 г йоду (97,53 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додали насичений водний.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , потім висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину обробили ультразвуком у суміші ацетонітрилу/води (3:1) і зібрали шляхом фільтрації.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,91 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,39-1,30 (м, 3H), 1,10 (дд, 18H).

Приготування 24b: 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин  
1,48 г 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 23b) (5,0 ммоль) розчинили в 30 мл сухого ТГФ, потім охолодили до -78 °С в атмосфері аргону. Додали 2,75 мл диізопропіламіду літію (5,5 ммоль, 2 М в ТГФ, EtPh, гексані) і суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім додали 1,675 г йоду (6,5 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додали насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , потім висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 24b.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,82 (с, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,05 (дд, 1H), 2,09 (с, 3H).

Приготування 25: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

37,85 г [2-хлор-4-(4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-3-метилфенокси]-триізопропілсилану (Приготування 24a) (63,7 ммоль), 15,71 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (70 ммоль) і 62,3 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (191 ммоль) помістили в 500 мл колбу. Додали 150 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 65 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили крижаною водою, рН довели до 6 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ , а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 100 мл ТГФ, додали 76,4 мл TBAF (1М в ТГФ) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Приблизно 50 мл розчинника випарили при зниженому тиску, потім розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приготування 25.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10,33 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,36 (дд, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,99 (дд, 1H), 2,42 (дд, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

HRMS: (M+H) = 625,0055.

Приготування 26a: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноат

7,1 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 13) (12,6 ммоль), 4,45 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ab-(R)) (15,12 ммоль) і 12,32 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (32,81 ммоль) помістили у 250 мл колбу. Додали 100 мл трет-бутанолу і 50 мл  $\text{DMSO}$ , і суміш перемішували при 90 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили етилацетатом і потім промили насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання Приготування 26a у вигляді суміші діастереомерів.

МС: (M+H) = 821,0.

Приготування 26b: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат

6,7 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 26a) (8,15 ммоль) розчинили в 75 мл етанолу, потім додали 75 мл  $\text{HCl}$  (1,25 М в етанолі) і суміш

перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання Приготування 26b у вигляді суміші діастереомерів.

5 MS: (M+H) = 737,0.

Приготування 26c: етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат

10 5,5 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 26b) (7,46 ммоль), 2,3-d (1-бутил-1H-піразол-5-іл)метанолу (Приготування 9dd) (14,92 ммоль) і 3,91 г трифенілфосфіну (14,92 ммоль) розчинили в 100 мл абс. толуолу, а потім додали 2,6 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (14,92 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при 15 зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання Приготування 26c у вигляді суміші діастереомерів.

MS: (M+H)<sup>+</sup> = 873,0.

20 Приготування 27: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

441 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8g) (0,6 ммоль), 252 мг (2-метоксипіримідин-4-іл)метанолу (1,8 ммоль) і 472 мг трифенілфосфіну (1,8 ммоль) розчинили у 10 мл абс. толуолу, а потім додали 414 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,8 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при 25 зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів для отримання Приготування 27.

MS: (M+H) = 856,6.

30 Приготування 28a: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-гідрокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

857 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 27) (1,0 ммоль) розчинили у 20 мл ДХМ і додали 5,3 мл BBr<sub>3</sub> (1M в ДХМ, 5,3 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, pH довели до 6 за допомогою NaHCO<sub>3</sub> (насичений водний розчин), а потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів для отримання Приготування 28a.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,15 (ушир. с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,65 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,48 (дд, 1H), 5,16 (д, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,11 (дд, 1H), 2,89-2,47 (ушир. с, 8H), 2,77 (ушир. с, 2H), 2,57 (дд, 1H), 2,42 (ушир. с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,05 (т, 3H).

MS: (M+H) = 843,2.

Приготування 28b: етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фтор-3-гідрокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

50 Стадія А:

До розчину 3,212 г 4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1с, 10,83 ммоль), 6,897 г K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (32,49 ммоль), 388 мг біс(1-адамантил)-бутилфосфану (1,083 ммоль) в 50 мл диметоксіетані і 15 мл води додали 4,609 г 2-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Приготування 5d, 16,31 ммоль) і 729 мг ацетату паладію(II) (1,083 ммоль), і суміш перемішували при 60 °C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавили водою і pH довели до 7 за допомогою 2N HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-хлор-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідину.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,98 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Стадія В:

2,706 г продукту Стадії А (8,35 ммоль) розчинили в 50 мл ТГФ, суміш охолоджували до -78 °С і по краплях додали 5 мл діізопропіламіду літію (2М в ТГФ, 10 ммоль) і суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Додатково по краплях додали 4,5 мл діізопропіламіду літію (2М в ТГФ, 9 ммоль) і перемішування продовжували при -78 °С протягом 30 хвилин, а потім до реакційної суміші додали 4,223 г йоду (16,64 ммоль). Через 30 хвилин суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. До суміші додали воду і потім насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl, і потім екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-хлор-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 452,0.

Стадія С:

2,055 г продукту Стадії В (4,57 ммоль), 1,540 г 2-[4-фтор-3-(метоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Приготування ба5, 5,459 ммоль) і 2,965 г карбонату цезію (9,10 ммоль) розчинили в 30 мл діоксану і 10 мл води, і додали 322 мг біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладію(II) (AtaPhos, 0,4548 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 55 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили водою і рН довели до 7 за допомогою 2 М HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4-хлор-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-[4-фтор-3-(метоксиметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідину.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 479,0.

Стадія D:

До 1,824 г продукту Стадії С (3,805 ммоль) і 2,529 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування Заh, 7,610 ммоль) в 40 мл трет-бутанолу додали 5,005 г карбонату цезію (15,36 ммоль) і перемішували при 65 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили водою і рН довели до 7 за допомогою 2 М HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-[4-фтор-3-(метоксиметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 775,0.

Стадія E:

1,373 г продукту Стадії D (1,771 ммоль) розчинили у 50 мл HCl (1,25 М в EtOH) і суміш перемішували при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш охолодили до кімнатної температури, потім до реакційної суміші додали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування 28b.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 730,1664; знайдено 731,1746 (M+H).

Приготування 29: етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-хлорпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Стадію А Загальної методики (Ia) і (2-хлорпіримідин-4-іл)метанол як відповідну похідну спирту, отримали Приготування 29.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 830,2220; знайдено 831,2275 (M+H).

Приготування 30: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

43,00 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 13) (76,33 ммоль), 34,3 г (2R)-2-гідрокси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3br) (83,9 ммоль) і 74,62

г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (229 ммоль) помістили у 1 л колбу. Додали 200 мл трет-бутанолу і 200 мл ДМСО, і суміш перемішували при 80 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили водою і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 250 мл етанолу і 250 1,25М НСІ в EtOH, і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили, а потім сіль НСІ обережно обробили насиченим 10 % розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання Приготування 30.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClIN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 934,1776, знайдено: 468,0966 і 468,0966 для двох діастереомерів (M+2H).

Приготування 31: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIa) і 4-гідроксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приготування 31 у вигляді суміші діастереоізомерів.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 900,3072; знайдено 451,1630 (M+2H).

Приготування 32: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноат

386 мг (1 ммоль) 5-бром-4-хлор-6-[4-(метоксиметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2i) і 403 мг (1,05 ммоль) етил-2-гідрокси-3-[2-[[2-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3br) розчинили в 6 мл діоксану, а потім додали 977 мг (3 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суміш перемішували при 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім додали 0,473 г (1,16 ммоль) Приготування 5b, 71 мг AtaPhos (0,1 ммоль) і 5 мл H<sub>2</sub>O, і суміш перемішували в атмосфері азоту при 70 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшість летких речовин випарили при зниженому тиску, потім розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після струшування рН водної фази довели до 5 за допомогою 2 М НСІ. Після поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт відділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. Цю проміжну сполуку розчинили в 3 мл 1,25 М НСІ/EtOH і перемішували при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш вилили у воду з льодом, рН довели до 6 за допомогою насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт відділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання Приготування 32.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 865,2; (MH)<sup>-</sup> = 863,0.

Приготування 33: етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

Стадія А:

386 мг (1 ммоль) 5-бром-4-хлор-6-[4-(метоксиметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2i), 351 мг (1,2 ммоль) етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноату (Приготування 3bl) і 977 мг (3 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> розчинили в 6 мл діоксану і перемішували при 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім до суміші додали 473 мг (1,2 ммоль) Приготування 5b, 71 мг (0,1 ммоль) Ataphos і 5 мл H<sub>2</sub>O і перемішували при 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили сольовим розчином, рН довели до 6 за допомогою 2 М НСІ, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 829,2.

Стадія В:

Цю проміжну сполуку розчинили в 3 мл 1,25 М НСІ/ЕтОН і 4 мл етанолу і перемішували при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш вилили у воду з льодом, рН довели до 6 за допомогою 2 М НСІ, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і МеОН як елюентів для отримання Приготування 33.

МС: (М+Н)<sup>+</sup> = 785,2. (МН)<sup>-</sup> = 783,0.

Приготування 34: 2-(2-метил-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)етанол

Стадія А: 2-(2-трет-бутоксикарбоніл-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)етанол

1,441 г (5 ммоль) гемі-оксидату трет-бутилового ефіру 2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-карбонової кислоти розчинили в 10 мл АСН, потім додали 1,25 г (10 ммоль) 2-брометанолу і 2,073 г (15 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, і отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Потім суміш фільтрували і концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і МеОН як елюентів.

МС (ЕІ, 70 еV) m/z (% відносної інтенсивності, [іонів]): 55 (35), 56 (37), 57 (70), 82 (33), 155 (100), 169 (17), 211 (56), 242 (2, [М<sup>+</sup>]).

Стадія В: 2-(2-метил-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-6-іл)етанол

0,464 г (1,9 ммоль) проміжної сполуки, отриманої на Стадії А вище, розчинили в 10 мл сухого ТГФ і охолодили до 0 °С. Додали 5,7 мл 1М (в ТГФ) розчину LiAlH<sub>4</sub> в атмосфері азоту і суміш нагрівали зі зворотним холодильником доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім додали 215 мкл води, 215 мкл 15 %-ного розчину NaOH і суміш перемішували при 0 °С протягом ночі. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі для отримання Приготування 34.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч.н.м. 4,34 (ушир., 1Н), 3,28 (т, 2Н), 3,13 (с, 4Н), 3,1 (с, 4Н), 2,34 (т, 2Н), 2,12 (с, 3Н).

<sup>13</sup>С-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч.н.м. 66,2, 64,8, 61,8, 59,7, 46,1.

Приготування 35а: 1-йодоетилацетат

Використовуючи Загальну методику (XXXVII) і ацетилхлорид як відповідну похідну алканойл-хлориду, отримали Приготування 35а.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,84 (кв, 1Н), 2,20 (д, 3Н), 2,09 (с, 3Н).

Приготування 35b: 1-йодетил-2,2-диметилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXXVII) і 2,2-диметилпропаноїл хлорид як відповідну похідну алканойл-хлориду, отримали Приготування 35b.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (кв, 1Н), 2,22 (д, 3Н), 1,21 (с, 9Н).

Приготування 35с: 1-йодоетилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXXVII) і пропаноїл хлорид як відповідну похідну алканойл-хлориду, отримали Приготування 35с.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (кв, 1Н), 2,37 (кв, 2Н), 2,22 (д, 3Н), 1,17 (т, 3Н).

Приготування 35d: 1-йодоетил-2-метилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXXVII) і 2-метилпропаноїл хлорид як відповідну похідну алканойл-хлориду, отримали Приготування 35d.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (кв, 1Н), 2,56 (септ., 1Н), 2,22 (д, 3Н), 1,19 (д, 6Н).

Приготування 35е: 1-йодетил-2-метоксіяцетат

Використовуючи Загальну методику (XXXVII) і метоксіяцетилхлорид як відповідну похідну алканойл-хлориду, отримали Приготування 35е.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (кв, 1Н), 4,06 (с, 2Н), 3,49 (с, 3Н), 2,24 (д, 3Н).

Приготування 36: етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-2-ціано-4-гідрокси-феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXXIV, Стадія А) і (3-хлор-2-ціано-4-триізопропілсілілокси-феніл)боронову кислоту (Приготування 5х) як відповідну боронову кислоту, спостерігали повне десилілювання під час реакції сполучення Сузукі. Після очищення неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і ЕтОАс як елюентів, отримали етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-2-ціано-4-гідрокси-феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС: (М+Н) = 788,0.

Приготування 37: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-(метоксиметокси)-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат



Використовували Загальну методику (XXXIV, стадія А) і [2-хлор-3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]-триізопропілсилан (Приготування 5у) як відповідний бороновий ефір. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання проміжної сполуки етил-

(2R)-2-[5-[3-хлор-2-(метоксиметокси)-4-триізопропілсилілокси-феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС (M+N): 979,2.

Отриману проміжну сполуку розчинили в сухому ТГФ і додали 1,2 екв. (1 М в ТГФ) розчину фториду тетрабутиламонію. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-4-гідрокси-2-(метоксиметокси)феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС (MH): 821,0.

Використовуючи Загальну методику (XXXVIII) і цю проміжну сполуку як відповідну фенольну похідну, і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приготування 37 у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС (M+N): 948,8.

Приготування 38: етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-гідрокси-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

2,00 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-(метоксиметокси)-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 37) (2,10 ммоль) розчинили в 20 мл 1,25 М HCl в EtOH і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. рН довели до ~6 за допомогою  $\text{NH}_4\text{CO}_3$ , а потім екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випарили при зниженому тиску для отримання Приготування 38 у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС (M+N): 904,8.

Приготування BA1: 4,4,5,5-тетраметил-2-тієно[3,2-b]тіофен-3-іл-1,3,2-діоксаборолан

0,782 г 3-бромтієно[3,2-b]тіофену (3,6 ммоль), 3,626 г 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (14 ммоль), 0,783 г  $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$  (1,07 ммоль) і 2,102 г KOAc (21,4 ммоль) розчинили в 4 мл діоксану в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до 60 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування BA1.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,11 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 1,32 (с, 12H).

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BO}_2\text{S}_2$ : 266,0607, знайдено: 267,0682 (M+N).

Приготування BA2: 4,4,5,5-тетраметил-2-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл-1,3,2-діоксаборолан

0,982 г тієно[3,2-b]тіофену (7,0 ммоль) розчинили у 40 мл ТГФ в атмосфері азоту і охолоджували до -78 °C. додали 7 мл  $^t\text{BuLi}$  (1,6 М в гексані, 7,0 ммоль) і суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Потім додали 1,6 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (7,7 ммоль) і після 10 хвилин перемішування суміші залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , потім екстрагували ТГФ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували, і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання Приготування BA2.

МС (EI, 70 eV) m/z (% відносної інтенсивності, [іоні]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68,  $[\text{M}^+]$ ).

Приготування BA3: 2-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

0,801 г LiCl (19 ммоль) нагрівали при 250 °C протягом 10 хвилин в атмосфері азоту. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і в колбу завантажили 0,911 г Mg (38 ммоль) і 30 мл сухого ТГФ. Mg активували за допомогою 0,15 мл  $i\text{Bu}_2\text{AlH}$  (1 М в ТГФ, 0,15 ммоль) протягом 10 хвилин, потім охолоджували до 0 °C і додали 3,313 г 4-бром-1-фтор-2-(метоксиметил)бензолу (15 ммоль). Після формування реактиву Грін'єра (прибл. 30 хвилин) при 0 °C додали 4 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (20 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через целіт, розбавили

етилацетатом і промили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водну фазу знову екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування ВА3.

5  $\text{MS (EI, 70 eV) m/z}$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44,  $[\text{M}^+]$ ).

Приготування ВА4: 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

У 2-літровій колбі 57,7 г 5-бром-2-фуранкарбонової кислоти (300 ммоль) і 108,1 г Selectfluor (300 ммоль) додали до 900 мл пентану, потім порціями додали 270 мл насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  (300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Шари відділили і водний шар екстрагували пентаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , потім фільтрували у висушеній тригорловій 4-літровій колбі. Отриманий розчин розбавили 450 мл сухого ТГФ в атмосфері  $\text{N}_2$ , потім охолодили до  $-78^\circ\text{C}$ . по краплях додавали 18 мл  $^t\text{BuLi}$  (10 М в гексані, 180 ммоль) ( $T < -65^\circ\text{C}$ ), потім реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. Додали повільно 36 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (180 ммоль) ( $T < -70^\circ\text{C}$ ), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Охолодження припинили, реакційну суміш нагрівали до  $-15^\circ\text{C}$ , потім гасили 600 мл насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і перемішували протягом 15 хвилин. Шари відділили і водний шар екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$ . Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням Приготування ВА4.

20  $\text{MS (EI, 70 eV) m/z}$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 85,1 (21), 112,2 (20), 126,1 (26), 127,1 (100), 169,1 (21), 197,0 (14), 212,0 (21,  $[\text{M}^+]$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,08 (т, 1H), 5,86 (дд, 1H), 1,26 (с, 12H).

25 Приготування ВА5: 2-[4-фтор-3-(метоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Стадія А:

1,91 г 5-бром-2-фтор-фенолу (10 ммоль) розчинили в ацетоні (5 мл). Додали 1,20 г хлор(метокси)метану (15 ммоль) і 2,76 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання 4-бром-1-фтор-2-(метоксиметокси)бензолу.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,37 (д, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,99 (дд, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).

$\text{MS (EI, 70 eV) m/z}$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 63 (40), 81 (71), 82 (45), 94 (100), 96 (35), 161 (91), 163 (87), 175 (34), 177 (35), 204 (28), 206 (27), 234 (91,  $[\text{M}^+]$ ), 236 (89,  $[\text{M}^+]$ ).

Стадія В:

40 0,319 г  $\text{LiCl}$  (7,5 ммоль) нагрівали при  $250^\circ\text{C}$  протягом 10 хвилин в атмосфері азоту. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і в колбу завантажили 0,366 г  $\text{Mg}$  (15 ммоль) і 15 мл сухого ТГФ.  $\text{Mg}$  активували за допомогою 0,06 мл  $i\text{Bu}_2\text{AlH}$  (1 М в ТГФ, 0,06 ммоль) протягом 10 хвилин, потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додали 1,416 г 4-бром-1-фтор-2-(метоксиметокси)бензолу (6 ммоль). Після формування реактиву Гріньяра (близько. 30 хвилин) при  $0^\circ\text{C}$  додали 1,5 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (7,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через целіт, розбавили етилацетатом і промили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водну фазу екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання Приготування ВА5.

50  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,60 (д, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,10 (дд, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,5 6 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

$\text{MS (EI, 70 eV) m/z}$  (% відносної інтенсивності, [іонів]): 57 (42), 59 (54), 83 (31), 85 (30), 138 (40), 151 (51), 152 (54), 153 (42), 166 (100), 237 (31), 252 (69), 282 (49,  $[\text{M}^+]$ ).

55 Сполуки за винаходом відзначаються осьовою хіральністю. Вони можуть бути виділені у вигляді суміші атропоізомерів або у вигляді окремих атропоізомерів ( $S_a$  або  $R_a$ ).

Загальна методика (Ia)

Стадія А:

60 1 екв. етил-(2R)-2-[(5 $S_a$ )-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8a), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили в абс. толуолі (0,2 М для фенолу),

а потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

5 Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Загальна методика (Ib)

Стадія А:

15 1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфаніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанової (Приготування 10a), 3,0 екв. відповідної похідної боронової кислоти і 3,0 екв. тіофенкарбоксилату міді(II) розчинили в сухому ТГФ (0,1 М для Приготування 10a), а потім додали 0,15 екв.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Суміш перемішували при 70 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів.

Стадія В:

25 Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

30 Приклад 1 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 1.

35 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 690,2079; знайдено 691,2147 (M+H).

Приклад 2 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (Ia) і [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 2.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 760,2498; знайдено 761,2550 (M+H).

Приклад 3 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

45 211 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропанової (Приготування 8a) (0,3 ммоль) і 138 мг  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 ммоль) розчинили у 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетил-трифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$ , екстрагували дихлорметаном, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія В:

55 Отриманий проміжний продукт розчинили у 8 мл діоксану і воді 1:1 і додали 150 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (3,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували дихлорметаном, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів для отримання Прикладу 3.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$ : 758,1953; знайдено 759,1999 (M+H).

Приклад 4 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2-дифторетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і 2,2-дифторетанол як відповідний спирт, отримали

5 Приклад 4.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_5S$ : 740,2047; знайдено 741,2119 (M+H).

Приклад 5 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1R або S)-1-(1-пентил-1H-піразол-5-іл)етокси]феніл}пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1R або S)-1-(1-пентил-1H-піразол-5-іл)етанол (Приготування 9dn) як відповідний спирт, отримали Приклад 5.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$ : 840,3236; знайдено 421,1674 (M+2H).

Приклад 6 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1S або R)-1-(1-пентил-1H-піразол-5-іл)етокси]феніл}пропанова кислота

15 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1S або R)-1-(1-пентил-1H-піразол-5-іл)етанол (Приготування 9do) як відповідний спирт, отримали Приклад 6.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$ : 840,3236; знайдено 421,1679 (M+2H).

Приклад 7 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-метокси-2-фенілпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

20 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (6-метокси-2-фенілпіримідин-4-іл)метанол (отриманий відповідно до Tabei K. et al., J. Heterocyclic Chem. 1985 22, 569-574) як відповідний спирт, отримали Приклад 7.

25 HRMS: розраховано для  $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$ : 874,2716; знайдено 438,1444 (M+2H).

Приклад 8 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2,6-диметоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

30 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2,6-диметоксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9cd) як відповідний спирт, отримали Приклад 8.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$ : 828,2508; знайдено 415,1340 (M+2H).

Приклад 9 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (5-метил-1,2-ізоксазол-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 9.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{39}ClFN_5O_6S$ : 771,2294; знайдено 386,6226 (M+2H).

Приклад 10 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-фторпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова

40 кислота  
Використовуючи Загальну методику (Ia) і (5-фтор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 10.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{38}ClF_2N_5O_5S$ : 785,2250; знайдено 393,6212 (M+2H).

Приклад 11 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-(фуран-2-іл)піридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (Ia) і [6-(2-фурил)-2-піридил]метанол (Приготування 9ea) як відповідний спирт, отримали Приклад 11.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{41}ClFN_5O_6S$ : 833,2450; знайдено 417,6304 (M+2H).

Приклад 12 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-(морфолін-4-іл)піридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

50 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (6-(морфолін-4-іл)піридин-2-іл)метанол (отриманий відповідно до патенту WO 02/42305 A1) як відповідний спирт, отримали Приклад 12.

55 HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$ : 852,2872; знайдено 427,1494 (M+2H).

Приклад 13 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-етоксипіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

60 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (6-етокси-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 13.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{43}ClFN_5O_6S$ : 811,2607; знайдено 406,6361 (M+2H).

Приклад 14 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і 2-піридилметанол як відповідний спирт, отримали

5 Приклад 14.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$ : 767,2344; знайдено 384,6257 (M+2H).

Приклад 15 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-іл]метанол (Приготування 9dw) як відповідний спирт, отримали Приклад 15.

HRMS: розраховано для  $C_{46}H_{50}ClFN_6O_5S$ : 852,3236; знайдено 427,1688 (M+2H).

Приклад 16 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метилпіридин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

15 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-метил-4-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 16.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{41}ClFN_5O_5S$ : 781,2501; знайдено 391,6327 (M+2H).

20 Приклад 17 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(трифторметил)-4-піридил]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 17.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{38}ClF_4N_5O_5S$ : 835,2218; знайдено 836,2334 (M+H).

25 Приклад 18 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(тіофен-2-іл)піридин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-тієніл)-4-піридил]метанол (Приготування 9eb) як відповідний спирт, отримали Приклад 18.

30 HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{41}ClFN_5O_5S_2$ : 849,2222; знайдено 425,6192 (M+2H).

Приклад 19 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлоро-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-хлор-4-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 19.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{38}Cl_2FN_5O_5S$ : 801,1955; знайдено 802,2017 (M+H).

Приклад 20 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 20.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$ : 852,2872; знайдено 427,1490 (M+2H).

45 Приклад 21 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіридин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-метокси-4-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 21.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{41}ClFN_5O_6S$ : 797,2450; знайдено 399,6302 (M+2H).

50 Приклад 22 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 22.

HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{45}ClFN_5O_7S$ : 841,2712; знайдено 421,6410 (M+2H).

55 Приклад 23 (2R)-3-{2-[(2-трет-бутилпіримідин-4-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-трет-бутилпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bh) як відповідний спирт, отримали Приклад 23.

60 HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$ : 824,2923; знайдено 413,1528 (M+2H).

Приклад 24 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(пропан-2-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-ізопропілпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bd) як відповідний спирт, отримали Приклад 24.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 810,2766; знайдено 406,1465 (M+2H).

Приклад 25 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-трифторметилпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 25.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 836,2171; знайдено 837,2295 (M+H).

Приклад 26 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(циклопропілпіримідин-4-іл)метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-циклопропілпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9be) як відповідний спирт, отримали Приклад 26.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 808,2610; знайдено 405,1363 (M+2H).

Приклад 27 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(4-хлорфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(4-хлорфеніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bo) як відповідний спирт, отримали Приклад 27.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 878,2220; знайдено 879,2355 (M+H).

Приклад 28 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(циклопентилпіримідин-4-іл)метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-циклопентилпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bi) як відповідний спирт, отримали Приклад 28.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 836,2923; знайдено 419,1537 (M+2H).

Приклад 29 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(фенілпіримідин-4-іл)метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-фенілпіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 29.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 844,2610; знайдено 423,1363 (M+2H).

Приклад 30 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9br) як відповідний спирт, отримали Приклад 30.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 438,1415 (M+2H).

Приклад 31 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-піридил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bq) як відповідний спирт, отримали Приклад 31.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 845,2562; знайдено 423,6373 (M+2H).

Приклад 32 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(піридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(3-піридил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9br) як відповідний спирт, отримали Приклад 32.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 845,2562; знайдено 423,6337 (M+2H).

Приклад 33 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(тіофен-2-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-тієніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bv) як відповідний спирт, отримали Приклад 33.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 850,2174; знайдено 851,2245 (M+H).

Приклад 34 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(піридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(4-піридил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bs) як відповідний спирт, отримали Приклад 34.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 845,2562; знайдено 423,6358 (M+2H).

Приклад 35 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(фуран-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(3-фурил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bt) як відповідний спирт, отримали Приклад 35.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 834,2403; знайдено 835,2443 (M+H).

Приклад 36 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(1,3-тіазол-2-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-тіазоліл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bx) як відповідний спирт, отримали Приклад 36.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 851,2127; знайдено 426,6120 (M+2H).

Приклад 37 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(етилпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-етилпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ba) як відповідний спирт, отримали Приклад 37.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 796,2610; знайдено 399,1381 (M+2H).

Приклад 38 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метилпропіл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метилпропіл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bf) як відповідний спирт, отримали Приклад 38.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 824,2923; знайдено 825,2998 (M+H).

Приклад 39 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(циклопропілметил)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(циклопропілметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bg) як відповідний спирт, отримали Приклад 39.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 822,2766; знайдено 412,1458 (M+2H).

Приклад 40 (2R)-3-{2-[[2-(бензилпіримідин-4-іл)метокси]феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-бензилпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bu) як відповідний спирт, отримали Приклад 40.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 858,2766; знайдено 430,1471 (M+2H).

Приклад 41 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(пропілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-пропілпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bb) як відповідний спирт, отримали Приклад 41.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 810,2766; знайдено 406,1459 (M+2H).

Приклад 42 (2R)-3-{2-[[2-(бутилпіримідин-4-іл)метокси]феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-бутилпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bc) як відповідний спирт, отримали Приклад 42.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 824,2923; знайдено 413,1500 (M+2H).

Приклад 43 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(диметиламіно)етил]піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-[2-(диметиламіно)етил]піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bm) як відповідний спирт, отримали Приклад 43.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 839,3032; знайдено 420,6614 (M+2H).

Приклад 44 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксіетил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метоксіетил)піримідин-4-іл] метанолу (Приготування 9bl як відповідний спирт, отримали Приклад 44.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 826,2716; знайдено 414,1439 (M+2H).

Приклад 45 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bk) як відповідний спирт, отримали Приклад 45.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 812,2559; знайдено 813,2622 (M+H).

Приклад 46 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(феноксиметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(феноксиметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bz) як відповідний спирт, отримали Приклад 46.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 875,2790 (M+H).

Приклад 47 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(етоксиметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(етоксиметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bn) як відповідний спирт, отримали Приклад 47.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 826,2716; знайдено 827,2783 (M+H).

Приклад 48 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[2-(2-метоксіетил) (метил) аміно]піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-[2-метоксіетил(метил)аміно]піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ar) як відповідний спирт, отримали Приклад 48.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 855,2981; знайдено 428,6583 (M+2H).

Приклад 49 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(1H-піразол-1-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-(1H-піразол-1-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9bw) як відповідний спирт, отримали Приклад 49.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S: 834,2515; знайдено 418,1327 (M+2H).

Приклад 50 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9aq) як відповідний спирт, отримали Приклад 50.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S: 866,3141; знайдено 434,1640 (M+2H).

Приклад 51 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9as) як відповідний спирт, отримали Приклад 51.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>5</sub>S: 835,2467; знайдено 418,6292 (M+2H).

Приклад 52 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 52.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 853,2825; знайдено 427,6484 (M+2H).

Приклад 53 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[2-(2-метоксіетил) аміно]піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метоксиетиламіно)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ao) як відповідний спирт, отримали Приклад 53.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 841,2825; знайдено 421,6505 (M+2H).



Приклад 54 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 54.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 798,2403; знайдено 400,1284 (M+2H).

Приклад 55 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(пропан-2-ілокси)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-ізопропоксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ae) як відповідний спирт, отримали Приклад 55.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 826,2716; знайдено 414,1442 (M+2H).

Приклад 56 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-феноксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-феноксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ak) як відповідний спирт, отримали Приклад 56.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 860,2559; знайдено 431,1333 (M+2H).

Приклад 57 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-етоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-етоксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ad) як відповідний спирт, отримали Приклад 57.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 812,2559; знайдено 407,1342 (M+2H).

Приклад 58 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ai) як відповідний спирт, отримали Приклад 58.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 866,2276; знайдено 434,1195 (M+2H).

Приклад 59 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(піридин-4-ілметокси)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(4-піридилметокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9aw) як відповідний спирт, отримали Приклад 59.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 875,2668; знайдено 438,6442 (M+2H).

Приклад 60 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-{1-метил-1H-імідазол-5-іл)метокси]піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і {2-[(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метокси]піримідин-4-іл}метанол (Приготування 9au) як відповідний спирт, отримали Приклад 60.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 878,2777; знайдено 440,1451 (M+2H).

Приклад 61 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-пропокси)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-пропокси)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9af) як відповідний спирт, отримали Приклад 61.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 826,2716; знайдено 414,1423 (M+2H).

Приклад 62 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(3,3,3-трифторпропокси)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(3,3,3-трифторпропокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9aj) як відповідний спирт, отримали Приклад 62.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 880,2433; знайдено 441,1294 (M+2H).

Приклад 63 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 63.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 842,2665; знайдено 422,1385 (M+2H).

Приклад 64 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-етоксіетокси)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-етоксіетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ah) як відповідний спирт, отримали Приклад 64.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 856,2821; знайдено 429,1497 (M+2H).

Приклад 65 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (2-метилсульфаніл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9aa) як відповідний спирт, отримали Приклад 65.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 814,2174; знайдено 815,2260 (M+H).

Приклад 66 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[2-(3-метоксипропіл)сульфаніл]піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(3-метоксипропіл)сульфаніл]піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ac) як відповідний спирт, отримали Приклад 66.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 872,2593; знайдено 437,1384 (M+2H).

Приклад 67 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[2-(2-метоксіетил)сульфаніл]піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-(2-метоксіетил)сульфаніл]піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ab) як відповідний спирт, отримали Приклад 67.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 858,2436; знайдено 430,1286 (M+2H).

Приклад 68 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піримідин-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і піримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 68.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 768,2297; знайдено 769,2358 (M+H).

Приклад 69 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[1-метил-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-метил-1H-імідазол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 69.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 770,2453; знайдено 771,2527 (M+H).

Приклад 70 (2R)-3-[2-{[1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл]-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dt) як відповідний спирт, отримали Приклад 70.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 812,2923; знайдено 813,3030 (M+H).

Приклад 71 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dc) як відповідний спирт, отримали Приклад 71.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 798,2766; знайдено 400,1469 (M+2H).

Приклад 72 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[1-циклопентил-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-циклопентил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dg) як відповідний спирт, отримали Приклад 72.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 824,2923; знайдено 413,1559 (M+2H).

Приклад 73 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{[1-циклогексил-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-циклогексил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dh) як відповідний спирт, отримали Приклад 73.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 838,3079; знайдено 839,3165 (M+H).

Приклад 74 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-феніл-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-феніл-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 74.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 832,2610; знайдено 833,2656 (M+H).

Приклад 75 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9di) як відповідний спирт, отримали Приклад 75.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 840,2872; знайдено 841,2913 (M+H).

Приклад 76 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-етил-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 76.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 784,2610; знайдено 785,2679 (M+H).

Приклад 77 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 77.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 838,2327; знайдено 839,2389 (M+H).

Приклад 78 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9df) як відповідний спирт, отримали Приклад 78.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 810,2766; знайдено 406,1464 (M+2H).

Приклад 79 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dk) як відповідний спирт, отримали Приклад 79.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 876,2872; знайдено 439,1531 (M+2H).

Приклад 80 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(циклогексилметил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(циклогексилметил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dv) як відповідний спирт, отримали Приклад 80.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 852,3236; знайдено 427,1679 (M+2H).

Приклад 81 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-пропіл-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-пропіл-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9db) як відповідний спирт, отримали Приклад 81.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 798,2766; знайдено 400,1433 (M+2H).

Приклад 82 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(3-метилбутил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(3-метилбутил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9de) як відповідний спирт, отримали Приклад 82.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 826,3079; знайдено 827,3123 (M+H).

Приклад 83 (2R)-3-(2-[[1-(бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dd) як відповідний спирт, отримали Приклад 83.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 812,2923; знайдено 407,1551 (M+2H).

Приклад 84 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(4,4,4-трифторбутил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dl) як відповідний спирт, отримали Приклад 84.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 866,2640; знайдено 434,1385 (M+2H).

Приклад 85 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-пентил-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-пентил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dm) як відповідний спирт, отримали Приклад 85.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 826,3079; знайдено 827,3206 (M+H).

Приклад 86 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(3-метоксипропіл)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(3-метоксипропіл)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dq) як відповідний спирт, отримали Приклад 86.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 828,2872; знайдено 415,1505 (M+2H).

Приклад 87 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і {1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл}метанол (Приготування 9dj) як відповідний спирт, отримали Приклад 87.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 827,3032; знайдено 414,6592 (M+2H).

Приклад 88 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dp) як відповідний спирт, отримали Приклад 88.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 814,2716; знайдено 408,1423 (M+2H).

Приклад 89 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(2-етоксіетил)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2-етоксіетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dr) як відповідний спирт, отримали Приклад 89.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 828,2872; знайдено 415,1510 (M+2H).

Приклад 90 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-[2-(2-метоксіетокси)етил]-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і {1-[2-(2-метоксіетокси)етил]-1H-піразол-5-іл}метанол (Приготування 9ds) як відповідний спирт, отримали Приклад 90.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 858,2978; знайдено 430,1571 (M+2H).

Приклад 91 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-(піразин-2-ілметокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 91.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 768,2297; знайдено 769,2422 (M+H).

Приклад 92 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-метил-1H-імідазол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-метил-1H-імідазол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 92.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 770,2453; знайдено 771,2523 (M+H).

Приклад 93 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-(піримідин-5-ілметокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і піримідин-5-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 93.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 768,2297; знайдено 769,2379 (M+H).

Приклад 94 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метанол (Приготування 9ee) як відповідний спирт, отримали Приклад 94.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 833,2562; знайдено 834,2620 (M+H).

Приклад 95 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (1-бутил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метанол (Приготування 9ec) як відповідний спирт, отримали Приклад 95.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 813,2875; знайдено 814,2964 (M+H).

Приклад 96 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-(3-метоксипропіл)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(3-метоксипропіл)-1H-1,2,3-триазол-5-іл]метанол (Приготування 9ed) як відповідний спирт, отримали Приклад 96.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 829,2825; знайдено 830,2876 (M+H).

Приклад 97 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-(2-метоксіетил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2-метоксіетил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл]метанол (Приготування 9ef) як відповідний спирт, отримали Приклад 97.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 815,2668; знайдено 408,6427 (M+2H).

Приклад 98 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(1,3-оксазол-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і оксазол-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 98.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 757,2137; знайдено 758,2245 (M+H).

Приклад 99 (2R)-3-{2-[(5-бром-2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (5-бром-2-метокси-піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9cb) як відповідний спирт, отримали Приклад 99.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 876,1508; знайдено 439,0864 (M+2H).

Приклад 100 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[2-метокси-5-(тіофен-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-метокси-5-(3-тієніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9cc) як відповідний спирт, отримали Приклад 100.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 880,2280; знайдено 441,1229 (M+2H).

Приклад 101 (2R)-3-{2-[(5-бромпіримідин-4-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (5-бромпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ca) як відповідний спирт, отримали Приклад 101.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 846,1402; знайдено 424,0775 (M+2H).

Приклад 102 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і (4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 102.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 771,2406; знайдено 772,2411 (M+H).

Приклад 103 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(2-фторетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і 2-фторетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 103.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 722,2141; знайдено 723,2244 (M+H).

Приклад 104 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 104.

5 HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 734,2341; знайдено 735,2455 (M+H).

Приклад 105 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]феніл]пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (Ia) і 2-(2-метоксіетокси)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 105.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 778,2603; знайдено 390,1362 (M+2H).

Приклад 106 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]феніл]пропанова кислота

15 Використовуючи Загальну методику (Ia) і 2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 106.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S: 822,2865; знайдено 412,1520 (M+2H).

20 Приклад 107 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(4-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (4-метоксифеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 107.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 438,1407 (M+2H).

25 Приклад 108 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(6-метилпіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (6-метил-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 108.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 859,2719; знайдено 430,6436 (M+2H).

30 Приклад 109 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[[2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і [6-(трифторметил)-3-піридил]боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 109.

35 HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 913,2436; знайдено 914,2521 (M+H).

Приклад 110 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(6-хлорпіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (Ib) і (6-хлор-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 110.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 879,2173; знайдено 440,6161 (M+2H).

Приклад 111 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(6-метоксипіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (Ib) і (6-метокси-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 111.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 875,2668; знайдено 438,6403 (M+2H).

50 Приклад 112 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(3-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (3-метоксифеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 112.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 875,2836 (M+H).

55 Приклад 113 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[2-(2-метилфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і о-толілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 113.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 858,2766; знайдено 430,1464 (M+2H).

Приклад 114 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (2-фторфеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 114.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 862,2516; знайдено 432,1342 (M+2H).

Приклад 115 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-етоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (2-етоксифеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 115.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 788,2195; знайдено 395,1179 (M+2H).

Приклад 116 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метилпіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (2-метил-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 116.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 859,2719; знайдено 430,6429 (M+2H).

Приклад 117 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(фуран-2-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-фурилборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 117.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 834,2403; знайдено 418,1278 (M+2H).

Приклад 118 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (2-метил-4-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 118.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 859,2719; знайдено 430,6409 (M+2H).

Приклад 119 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-хлорпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (2-хлор-4-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 119.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 879,2173; знайдено 440,6186 (M+2H).

Приклад 120 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(3-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (3-метил-4-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 120.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 859,2719; знайдено 860,2808 (M+H).

Приклад 121 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метилтіофен-3-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (2-метил-3-тієніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 121.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 864,2331; знайдено 433,1239 (M+2H).

Приклад 122 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(5-метилпіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (5 метил-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 122.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 859,2719; знайдено 430,6450 (M+2H).

Приклад 123 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(4-метилпіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (4-метил-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 123.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 859,2719; знайдено 430,6434 (M+2H).

Приклад 124 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(4-метилтіофен-3-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і (4-метил-3-тієніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 124.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 864,2331; знайдено 433,1256 (M+2H).

Приклад 125 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{(1H-піразол-5-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

1,058 г етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8a) (1,5 ммоль), 982 мг [1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл]метанолу (Приготування 9dk) (4,5 ммоль) і 1,18 г PPh<sub>3</sub> (4,5 ммоль) розчинили в 30 мл сухого толуолу, а потім додали 1,036 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (4,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів.

Стадія В:

226 мг (0,25 ммоль) отриманого проміжного продукту розчинили в 13 мл TFA та перемішували при 100 °C протягом 1 години. Леткі речовини випарили при зниженому тиску, потім залишок розбавили ДХМ, промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія С:

Отриманий неочищений проміжний продукт розчинили в 6 мл діоксану і води 1:1 і додали 105 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (2,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 125.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 756,2297; знайдено 757,2303 (M+H).

Загальна методика (IIa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8b), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (IIb),

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-{(2-метилсульфаніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 10b), 3,0 екв. відповідної похідної боронової кислоти і 3,0 екв. тіофенкарбоксилату міді(II) розчинили в сухому ТГФ (0,1 М для Приготування 10b), а потім додали 0,15 екв. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Суміш перемішували при 70 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів.

Стадія В:



Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 126 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) та [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 126.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 705,2076; знайдено 706,2163 (M+H).

Приклад 127 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}пропанова кислота

Стадія А:

195 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-диметиламіно)етилокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8b) (0,3 ммоль) і 138 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 ммоль) розчинили у 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили у 8 мл діоксану і води 1:1 і додали 150 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 127.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 703,1531; знайдено 704,1634 (M+H).

Приклад 128 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2-піридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) та [2-(4-піридил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bs) як відповідний спирт, отримали Приклад 128.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 790,2140; знайдено 396,1147 (M+2H).

Приклад 129 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 129.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 798,2403; знайдено 799,2458 (M+H).

Приклад 130 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2-етоксипіримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) та (2-етоксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ad) як відповідний спирт, отримали Приклад 130.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 757,2137; знайдено 758,2212 (M+H).

Приклад 131 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) і [2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ai) як відповідний спирт, отримали Приклад 131.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 811,1854; знайдено 812,1956 (M+H).

Приклад 132 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-5-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 132.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{34}ClF_4N_5O_5S$ : 783,1905; знайдено 784,1969 (M+H).

Приклад 133 (2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) і (1-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dd) як відповідний спирт, отримали Приклад 133.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{41}ClFN_5O_5S$ : 757,2501; знайдено 758,2596 (M+H).

Приклад 134 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) та піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 134.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{33}ClFN_5O_5S$ : 713,1875; знайдено 714,1931 (M+H).

Приклад 135 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і (2-метоксифеніл)боронову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 135.

HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{39}ClFN_5O_6S$ : 819,2294; знайдено 410,6206 (M+2H).

Приклад 136 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[(2-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і (2-метил-4-піридил)боронову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 136.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$ : 804,2297; знайдено 403,1234 (M+2H).

Приклад 137 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[(2-(3-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і (3-метил-4-піридил)боронову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 137.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$ : 804,2297; знайдено 403,1237 (M+2H).

Приклад 138 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[(2-(4-метилпіридин-3-іл)піримідин-4-іл]метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і (4-метил-3-піридил)боронову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 138.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$ : 804,2297; знайдено 403,1220 (M+2H).

Загальна методика (IIIa)

1,0 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноату (Приготування 6b), 2,0 екв. відповідного спирту і 2,0 екв. трифенілфосфіну розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 139 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[(3R)-1-метилпіролідин-3-іл]метокси)феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і [(3R)-1-метилпіролідин-3-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 139.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$ : 739,2031; знайдено 740,2136 (M+H).

Приклад 140 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[[[(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]метокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і [(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 140.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 739,2031; знайдено 740,2095 (M+H).

Приклад 141 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[[[(3S або R)-1-метилпіперидин-3-іл]окси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Приклад 142 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[[[(3R або S)-1-метилпіперидин-3-іл]окси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Приклад 143 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіролідин-2-іл)метокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота (суміш діастереоізомерів)

0,470 г етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноату (Приготування 6b) (0,7 ммоль), 0,330 г 1-метилпіперидин-3-олу (2,0 ммоль) і 0,524 г трифенілфосфіну (2,0 ммоль) розчинили в 15 мл сухого толуолу, а потім додали 0,461 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (2,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту. Під час реакції також спостерігалось перегрупування метилпіперидинового фрагменту. Коли спостерігалось припинення подальшого перетворення, леткі речовини випарили при зниженому тиску, і структурні ізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. Суміші сполук, які елюються раніше, були попередниками Прикладів 141 і 142, в той час як суміші сполук, які елюються пізніше, були попередниками Прикладу 143. Отримані похідні попередників окремо розчинили в діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміші перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміші окремо розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили окремо за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 141 [HRMS розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 739,2031; знайдено 740,2119 (M+H)], Прикладу 142 [HRMS розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 739,2031; знайдено 740,2088 (M+H)] і Прикладу 143 [HRMS розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 739,2031; знайдено 740,2101 і 740,2078 (M+H)].

Приклад 144 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилазепан-3-іл)метокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота (суміш діастереоізомерів)

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і 2-(1-метил-2-піперидил)етанол як відповідний спирт, в процесі реакції спостерігали кільцеве розширення фрагменту піперидилу, таким чином отримуючи Приклад 144.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 767,2344; знайдено 768,2399 і 768,2398 (M+H).

Приклад 145 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіролідин-3-іл)метокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота (суміш діастереоізомерів)

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і (1-метилпіролідин-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 145.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 739,2031; знайдено 740,2081 (M+H).

Приклад 146 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(1-метилпіролідин-2-іл)пропокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота (суміш діастереоізомерів)

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і 2-(1-метил-3-піперидил)етанол як відповідний спирт, в процесі реакції спостерігали кільцеве розширення фрагменту піперидилу, таким чином отримуючи Приклад 146.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 767,2344; знайдено 768,2454 (M+H).

Приклад 147 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і 3-(диметиламіно)пропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 147.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{35}ClFN_5O_5S$ : 727,2031; знайдено 728,2085 (M+H).

Приклад 148 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIIa) і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 148.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{35}ClFN_5O_6S$ : 755,1981; знайдено 756,2052 (M+H).

Загальна методика (IVa)

10 Стадія A:

1 екв. етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8с), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія B:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 149 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 149.

30 HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$ : 680,1872; знайдено 681,1947 (M+H).

Приклад 150 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл]пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (IVa) і [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 150.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{40}ClFN_4O_7S$ : 750,2290; знайдено 751,2375 (M+H).

Приклад 151 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]феніл]пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-гідрокси-N-метил-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 151.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{37}ClFN_5O_7S$ : 737,2086; знайдено 738,2195 (M+H).

Приклад 152 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[2-(циклопентиламіно)-2-оксоетил]феніл]пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (IVa) і N-циклопентил-2-гідрокси-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 152.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{43}ClFN_5O_7S$ : 791,2556; знайдено 792,2658 (M+H).

Приклад 153 (2R)-3-{2-[2-(бензиламіно)-2-оксоетил]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

50 Використовуючи Загальну методику (IVa) і N-бензил-2-гідрокси-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 153.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{41}ClFN_5O_7S$ : 813,2399; знайдено 814,2492 (M+H).

Приклад 154 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[2-оксо-2-(пропіламін)етокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-гідрокси-N-пропіл-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 154.

60 HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{41}ClFN_5O_7S$ : 765,2399; знайдено 766,2459 (M+H).

Приклад 155 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{2-оксо-2-[(2-фенілетил)аміно]етокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-гідрокси-N-2-фенілетил-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 155.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 827,2556; знайдено 828,2580 (M+H).

Приклад 156 (2R)-3-{2-[2-(бутиламін)-2-оксоетил]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і N-бутил-2-гідрокси-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 156.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 779,2556; знайдено 780,2614 (M+H).

Приклад 157 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{2-[(2-метоксіетил)аміно]-2-оксоетил}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-гідрокси-N-(2-метоксіетил)ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 157.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 781,2348; знайдено 782,2478 (M+H).

Приклад 158 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

209 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8с) (0,3 ммоль) і 138 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 ммоль) розчинили у 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили у 8 мл діоксану-води 1:1 і додали 150 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 158.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 748,1745; знайдено 749,1819 (M+H).

Приклад 159 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [4-(трифторметил)-2-піридил]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 159.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 825,2011; знайдено 413,6085 (M+2H).

Приклад 160 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метокси-6-метилпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (2-метокси-6-метил-піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9сf) як відповідний спирт, отримали Приклад 160.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 802,2352; знайдено 402,1241 (M+2H).

Приклад 161 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-метилпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (6-метилпіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 161.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 772,2246; знайдено 387,1188 (M+2H).

Приклад 162 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (6-метоксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9се) як відповідний спирт, отримали Приклад 162.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$ : 788,2195; знайдено 395,1165 (M+2H).

Приклад 163 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-фторпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (5-фтор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 163.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{36}ClF_2N_5O_6S$ : 775,2043; знайдено 776,2161 (M+H).

Приклад 164 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [6-(трифторметил)-2-піридил]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 164.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$ : 825,2011; знайдено 826,2100 (M+H).

Приклад 165 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(піридин-2-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Приклад 166 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(піридин-2-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Стадія A:

591 мг 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 13) (1,05 ммоль), 915 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2-піридилметокси)феніл]пропаноату (Приготування 3bn) (1,045 ммоль) і 977 мг  $Cs_2CO_3$  (3,0 ммоль) помістили в колбу. Додали 10 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2-піридилметокси)феніл]пропаноату як суміші діастереоізомерів.

МС: (M+H) = 828,0.

Стадія B:

518 мг етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2-піридилметокси)феніл]пропаноату (0,625 ммоль) і 565 мг 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (2,66 ммоль) розчинили в 5 мл 1,4-діоксану, потім додали 407 мг  $Cs_2CO_3$  (1,25 ммоль), розчиненого в 1 мл води. Потім додали 46 мг  $PdCl_2 \times dppf$  (0,0625 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C за допомогою мікрохвильового опромінення, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів.

Стадія C:

Отриманий проміжний продукт розчинили в 10 мл діоксану-води 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 200 мг  $LiOH \times H_2O$  (4,77 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували ДХМ, висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 165. HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$ : 757,2137; знайдено 379,6156 (M+2H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 166. HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$ : 757,2137; знайдено 379,6159 (M+2H).

Приклад 167 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(трифторметил)-4-піридил]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 167.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$ : 825,2011; знайдено 826,2124 (M+H).

Приклад 168 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіридин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (2-метокси-4-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 168.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{39}ClFN_5O_7S$ : 787,2243; знайдено 394,6210 (M+2H).

Приклад 169 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-трифторметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 169.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{35}ClF_4N_6O_6S$ : 826,1963; знайдено 827,2059 (M+H).

Приклад 170 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-циклопропілпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (2-циклопропілпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9be) як відповідний спирт, отримали Приклад 170.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$ : 798,2403; знайдено 400,1265 (M+2H).

Приклад 171 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-тіофен-2-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(2-тієніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bv) як відповідний спирт, отримали Приклад 171.

HRMS розраховано для  $C_{42}H_{38}ClFN_6O_6S_2$ : 840,1967; знайдено 421,1070 (M+2H).

Приклад 172 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-піридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(4-піридил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bs) як відповідний спирт, отримали Приклад 172.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{39}ClFN_7O_6S$ : 835,2355; знайдено 418,6246 (M+2H).

Приклад 173 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-тіофен-3-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(3-тієніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bu) як відповідний спирт, отримали Приклад 173.

HRMS розраховано для  $C_{42}H_{38}ClFN_6O_6S_2$ : 840,1967; знайдено 841,2059 (M+H).

Приклад 174 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксіетил)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(2-метоксіетил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bl) як відповідний спирт, отримали Приклад 174.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{42}ClFN_6O_7S$ : 816,2508; знайдено 409,1335 (M+2H).

Приклад 175 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 175.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{43}ClFN_7O_7S$ : 843,2617; знайдено 422,6360 (M+2H).

Приклад 176 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 176.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{38}N_6O_7FSCl$ : 788,2195; знайдено 789,2289 (M+H).

Приклад 177 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-етоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (2-етоксипіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ad) як відповідний спирт, отримали Приклад 177.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{40}ClFN_6O_7S$ : 802,2352; знайдено 402,1255 (M+2H).

Приклад 178 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ai) як відповідний спирт, отримали Приклад 178.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{37}ClF_4N_6O_7S$ : 856,2069; знайдено 857,2110 (M+H).

Приклад 179 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(піримідин-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і піримідин-4-ілметанол як відповідний спирт отримали Приклад 179.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$ : 758,2090; знайдено 759,2166 (M+H).

Приклад 180 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (1-метил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 180.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{38}ClFN_6O_6S$ : 760,2246; знайдено 761,2343 (M+H).

Приклад 181 (2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dt) як відповідний спирт, отримали Приклад 181.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$ : 802,2716; знайдено 402,1422 (M+2H).

Приклад 182 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dc) як відповідний спирт, отримали Приклад 182.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{42}ClFN_6O_6S$ : 788,2559; знайдено 789,2663 (M+H).

Приклад 183 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[1-(циклопентил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (1-циклопентил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dg) як відповідний спирт, отримали Приклад 183.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$ : 814,2716; знайдено 815,2796 (M+H).

Приклад 184 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[1-етил-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 184.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{40}ClFN_6O_6S$ : 774,2403; знайдено 388,1265 (M+2H).

Приклад 185 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 185.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}ClF_4N_6O_6S$ : 828,2120; знайдено 415,1131 (M+2H).

Приклад 186 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і [1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9df) як відповідний спирт, отримали Приклад 186.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{42}ClFN_6O_6S$ : 800,2559; знайдено 401,1355 (M+2H).

Приклад 187 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[[1-пропіл-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота



Використовуючи Загальну методику (IVa) і (1-пропіл-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9db) як відповідний спирт, отримали Приклад 187.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{42}ClFN_6O_6S$ : 788,2559; знайдено 395,1357 (M+2H).

Приклад 188 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і (1-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dd) як відповідний спирт, отримали Приклад 188.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$ : 802,2716; знайдено 402,1447 (M+2H).

Приклад 189 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 189.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$ : 758,2090; знайдено 759,2159 (M+H).

Приклад 190 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(піримідин-5-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і піримідин-5-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 190.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$ : 758,2090; знайдено 759,2198 (M+H).

Приклад 191 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(1,3-оксазол-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 1,3-оксазол-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 191.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{35}ClFN_5O_7S$ : 747,1930; знайдено 748,1970 (M+H).

Приклад 192 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-[2-(диметиламіно)етокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 192.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{41}ClFN_5O_6S$ : 737,2450; знайдено 369,6277 (M+2H).

Приклад 193 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(2-гідроксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і етиленгліколь як відповідний спирт, отримали Приклад 193.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{36}ClFN_4O_7S$ : 710,1977; знайдено 711,2037 (M+H).

Приклад 194 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 194.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{38}ClFN_4O_7S$ : 724,2134; знайдено 725,2224 (M+H).

Приклад 195 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-[2-(2-гідроксіетокси)етокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-(2-гідроксіетокси)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 195.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{40}ClFN_4O_8S$ : 754,2239; знайдено 755,2279 (M+H).

Приклад 196 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-(2-метоксіетокси)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 196.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{42}ClFN_4O_8S$ : 768,2396; знайдено 769,2481 (M+H).

Приклад 197 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]етокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IVa) і 2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]етанол як відповідний спирт, Приклад 197.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{46}ClFN_4O_9S$ : 812,2658; знайдено 407,1384 (M+2H).

Приклад 198 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(3-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

5 Стадія А:

417 мг етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанату (Приготування 10с) (0,5 ммоль), 205 мг (3-метил-4-піридил)боронової кислоти (1,5 ммоль) і 286 мг тіофенкарбоксилату міді(І) (1,5 ммоль) розчинили в 5 мл сухого ТГФ, потім додали 58 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім її концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

Стадія В:

15 Отриманий проміжний продукт розчинили в 3 мл метанолу та 150 мг NaOH (3,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 198.

HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{41}ClFN_7O_6S$ : 849,2512; знайдено 425,6338 (M+2H).

Загальна методика (Va)

Стадія А:

25 1 екв. етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл}-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропанату (Приготування 8d), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

35 Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

40 Приклад 199 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 199.

HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{29}ClFN_3O_6S$ : 625,1450; знайдено 626,1509 (M+H).

45 Приклад 200 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)пропанова кислота

Стадія А:

50 192 мг (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-диметиламіноетилокси)-2-метилфеніл}-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропанату (Приготування 8d) (0,3 ммоль) і 138 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 ммоль) розчинили у 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетил-трифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія В:

60 Отриманий проміжний продукт розчинили у 8 мл діоксану-води 1:1 і додали 150 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином,

нейтралізували 2М НСІ, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5ММ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 200. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : 693,1323; знайдено 694,1382 (M+H).

Приклад 201 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 201.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : 771,1541; знайдено 772,1604 (M+H).

Приклад 202 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 202.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$ : 788,2195; знайдено 395,1179 (M+2H).

Приклад 203 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і [2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ai) як відповідний спирт, отримали Приклад 203.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ : 801,1647; знайдено 802,1706 (M+H).

Приклад 204 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-етил-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 204.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 719,1981; знайдено 720,2064 (M+H).

Приклад 205 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 205.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : 773,1698; знайдено 774,1771 (M+H).

Приклад 206 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Va) і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 206.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 703,1668; знайдено 704,1726 (M+H).

Загальна методика (VIa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл]пропаноату (Приготування 8e), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М НСІ, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

Приклад 207 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл]пропанова кислота

Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-фурил)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8e) розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 207.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 648,1809; знайдено 649,1862 (M+H).

Приклад 208 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(1R)-1-(піридин-4-іл)етокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1R)-1-(4-піридил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 208.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 753,2388; знайдено 377,6276 (M+2H).

Приклад 209 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 209.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 662,1966; знайдено 663,2028 (M+H).

Приклад 210 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(пропан-2-ілокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-пропанол як відповідний спирт, отримали Приклад 210.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 690,2279; знайдено 691,2344 (M+H).

Приклад 211 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 211.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 732,2384; знайдено 733,2453 (M+H).

Приклад 212 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(циклопентилокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і цикlopентанол як відповідний спирт, отримали Приклад 212.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 716,2435; знайдено 717,2481 (M+H).

Приклад 213 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідрокінолін-8-ілокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 5,6,7,8-тетрагідрокінолін-8-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 213 як суміш діастереоізомерів.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 779,2544; знайдено 390,6369 (M+2H) і 390,6355 (M+2H).

Приклад 214 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(1-метилпіролідин-3-іл)окси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 1-метилпіролідин-3-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 214 як суміш діастереоізомерів.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 731,2544; знайдено 366,6362 (M+2H) і 366,6354 (M+2H).

Приклад 215 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-етоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 215.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 676,2122; знайдено 677,2216 (M+H).

Приклад 216 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(проп-2-ін-1-ілокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і проп-2-ін-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 216.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{35}ClN_4O_6S$ : 686,1966; знайдено 687,2056 (M+H).

Приклад 217 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]феніл}пропанова кислота

5 Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-гідрокси-N,N-диметил-ацетамід як відповідний спирт, Приклад 217.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$ : 733,2337; знайдено 734,2407 (M+H).

Приклад 218 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]феніл}пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-гідрокси-N-метил-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 218.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{38}ClN_5O_7S$ : 719,2180; знайдено 720,2263 (M+H).

Приклад 219 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[2-оксо-2-(феніламіно)етокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-гідрокси-N-феніл-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 219.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{40}ClN_5O_7S$ : 781,2337; знайдено 391,6225 (M+2H).

20 Приклад 220 (2R)-3-{2-[2-(бутиламіно)-2-оксоетил]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і N-бутил-2-гідрокси-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 220.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{44}ClN_5O_7S$ : 761,2650; знайдено 762,2703 (M+H).

25 Приклад 221 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}пропанова кислота

Стадія А:

30 677 мг етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8е) (1 ммоль) і 276 мг  $K_2CO_3$  (2,0 ммоль) розчинили в 5 мл ДМФ, потім додали 141 мкл 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Стадія В:

40 Отриманий проміжний продукт розчинили в 10 мл діоксану-води 1:1 і додали 420 мг LiOH ×  $H_2O$  (10,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 207.

45 HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_6S$ : 730,1840; знайдено 731,1875 (M+H).

Приклад 222 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(4-хлорпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

50 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (4-хлор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 222.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$ : 773,1842; знайдено 387,6008 (M+2H).

Приклад 223 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(4-метоксипіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

55 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (4-метокси-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 223.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$ : 769,2337; знайдено 385,6252 (M+2H).

60 Приклад 224 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-фенілпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (6-фенілпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9сg) як відповідний спирт, отримали Приклад 224.

HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{41}ClN_6O_6S$ : 816,2497; знайдено 409,1321 (M+2H).

Приклад 225 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 225.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{41}ClN_6O_6S$ : 756,2497; знайдено 379,1313 (M+2H).

Приклад 226 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 226.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{43}ClN_6O_6S$ : 782,2653; знайдено 392,1398 (M+2H).

Приклад 227 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 227.

HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$ : 818,2653; знайдено 819,2735 (M+H).

Приклад 228 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(3-(фуран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і [3-(фуран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 228.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{41}ClN_6O_7S$ : 808,2446; знайдено 809,2524 (M+H).

Приклад 229 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(циклопропілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і циклопропілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 229.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{39}N_4O_6SCl$ : 702,2279; знайдено 703,2374 (M+H).

Приклад 230 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(ізохінолін-3-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і ізохінолін-3-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 230.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$ : 789,2388; знайдено 395,6256 (M+2H).

Приклад 231 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-хлор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 231.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$ : 773,1842; знайдено 774,1921 (M+H).

Приклад 232 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-фторпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-фтор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 232.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$ : 757,2137; знайдено 758,2199 (M+H).

Приклад 233 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-метокси-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 233.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$ : 769,2337; знайдено 385,6241 (M+2H).

Приклад 234 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(хінолін-2-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і хінолін-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 234.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$ : 789,2388; знайдено 395,6253 (M+2H).

Приклад 235 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-метилпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (6-метил-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 235.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 753,2388; знайдено 377,6262 (M+2H).

Приклад 236 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (6-хлор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 236.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 773,1842; знайдено 774,1906 (M+H).

Приклад 237 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-(піролідин-1-іл)піридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (6-піролідин-1-іл-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 237.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 808,2810; знайдено 405,1472 (M+2H).

Приклад 238 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(6-метоксипіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (6-метокси-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 238.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 769,2337; знайдено 770,2432 (M+H).

Приклад 239 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(циклопентилметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і циклопентилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 239.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 730,2592; знайдено 731,2639 (M+H).

Приклад 240 (2R)-3-[2-(бензилокси)феніл]-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і фенілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 240.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 738,2279; знайдено 739,2319 (M+H).

Приклад 241 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 241.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 739,2231; знайдено 370,6197 (M+2H).

Приклад 242 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-3-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 3-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 242.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 739,2231; знайдено 370,6178 (M+2H).

Приклад 243 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридазин-3-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і піридазин-3-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 243.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 740,2184; знайдено 741,2227 (M+H).

Приклад 244 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(фуран-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-фурилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 244.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 728,2071; знайдено 729,2112 (M+H).

Приклад 245 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(тіофен-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-тієнілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 245.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S_2$ : 744,1843; знайдено 745,1895 (M+H).

Приклад 246 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

5 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 246.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$ : 742,2340; знайдено 372,1234 (M+2H).

Приклад 247 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метилпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-метилпіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 247.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$ : 754,2340; знайдено 755,2446 (M+H).

Приклад 248 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-трифторметил)піримідин-4-іл]метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 248.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{36}ClF_3N_6O_6S$ : 808,2058; знайдено 809,2126 (M+H).

20 Приклад 249 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-хлорпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-хлорпіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ch) як відповідний спирт, отримали Приклад 249.

25 HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$ : 774,1794; знайдено 775,1863 (M+H).

Приклад 250 (2R)-3-{2-[(2-амінопіримідин-4-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

30 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-амінопіримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ai) як відповідний спирт, отримали Приклад 250.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{38}ClN_7O_6S$ : 755,2293; знайдено 378,6217 (M+2H).

Приклад 251 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(диметиламіно)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (VIa) і [2-(диметиламіно)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ap) як відповідний спирт, отримали Приклад 251.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{42}ClN_7O_6S$ : 783,2606; знайдено 392,6366 (M+2H).

Приклад 252 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 252.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{44}ClN_7O_7S$ : 825,2711; знайдено 413,6424 (M+2H).

Приклад 253 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(метиламіно)піримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (VIa) і [2-(метиламіно)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9am) як відповідний спирт, отримали Приклад 253.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{40}ClN_7O_6S$ : 769,2449; знайдено 385,6305 (M+2H).

50 Приклад 254 (2R)-3-{2-[(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і [2-(бензиламіно)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9at) як відповідний спирт, отримали Приклад 254.

55 HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{44}ClN_7O_6S$ : 845,2762; знайдено 423,6479 (M+2H).

Приклад 255 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

60 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 255.



HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$ : 770,2289; знайдено 771,2344 (M+H).

Приклад 256 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(циклопропілметокси)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

5 Використовуючи Загальну методику (Vla) і [2-(циклопропілметокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9au) як відповідний спирт, отримали Приклад 256.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{43}ClN_6O_7S$ : 810,2602; знайдено 406,1380 (M+2H).

Приклад 257 (2R)-3-(2-{[2-(бензилокси)піримідин-4-іл]метокси}феніл)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (Vla) і (2-бензилоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 257.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{43}ClN_6O_7S$ : 846,2602; знайдено 424,1407 (M+2H).

15 Приклад 258 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Vla) і 4-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 258.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$ : 739,2231; знайдено 370,6187 (M+2H).

20 Приклад 259 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піримідин-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Vla) і піримідин-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 259.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{37}ClN_5O_6S$ : 740,2184; знайдено 741,2259 (M+H).

25 Приклад 260 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Vla) і (1-метил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 260.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{39}ClN_5O_6S$ : 742,2340; знайдено 743,2404 (M+H).

30 Приклад 261 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Vla) і [1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9dc) як відповідний спирт, отримали Приклад 261.

35 HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{43}ClN_5O_6S$ : 770,2653; знайдено 771,2726 (M+H).

Приклад 262 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-циклопентил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (Vla) і (1-циклопентил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dg) як відповідний спирт, отримали Приклад 262.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{45}ClN_5O_6S$ : 796,2810; знайдено 797,2835 (M+H).

Приклад 263 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-феніл-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (Vla) і (1-феніл-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 263.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{41}ClN_5O_6S$ : 804,2497; знайдено 805,2575 (M+H).

50 Приклад 264 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Vla) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 264.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{41}ClN_5O_6S$ : 756,2497; знайдено 757,2597 (M+H).

55 Приклад 265 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Vla) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 265.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{38}ClF_3N_5O_6S$ : 810,2214; знайдено 406,1175 (M+2H).

Приклад 266 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(оксетан-2-ілметокси)феніл}пропанова кислота  
Використовуючи Загальну методику (VIa) і оксетан-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 266 як суміш діастереоізомерів.

5 HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 718,2228; знайдено 719,2296 (M+H), і знайдено 719,2283 (M+H).

Приклад 267 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 267.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 742,2340; знайдено 372,1233 (M+2H).

Приклад 268 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-метил-піразин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

15 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-метил-піразин-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 268.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 754,2340; знайдено 755,2408 (M+H).

Приклад 269 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-хлорпіразин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

20 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-хлорпіразин-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 269.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 774,1794; знайдено 775,1817 (M+H).

25 Приклад 270 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-метоксипіразин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-метоксипіразин-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 270.

30 HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 770,2289; знайдено 771,2329 (M+H).

Приклад 271 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метилпіримідин-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-метилпіримідин-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 271.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 754,2340; знайдено 755,2422 (M+H).

Приклад 272 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(піролідин-1-іл)піримідин-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 272.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 809,2762; знайдено 405,6443 (M+2H).

Приклад 273 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-(морфолін-4-іл)піримідин-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 273.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 825,2711; знайдено 413,6424 (M+2H).

Приклад 274 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

50 Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-метоксипіримідин-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 274.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 770,2289; знайдено 771,2398 (M+H).

55 Приклад 275 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(піразин-2-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 275.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 740,2184; знайдено 741,2255 (M+H).

Приклад 276 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1-метил-1H-імідазол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 276.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 742,2340; знайдено 372,1237 (M+2H).

Приклад 277 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(піримідин-5-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і піримідин-5-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 277.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 740,2184; знайдено 741,2266 (M+H).

Приклад 278 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(1,3-тіазол-5-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 1,3-тіазол-5-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 278.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 745,1796; знайдено 746,1855 (M+H).

Приклад 279 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1-метил-1H-піразол-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 279.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 742,2340; знайдено 372,1243 (M+2H).

Приклад 280 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(1,3-оксазол-4-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 1,3-оксазол-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 280. HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 729,2024; знайдено 730,2116 (M+H).

Приклад 281 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(1,3-тіазол-4-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 1,3-тіазол-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 281.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 745,1796; знайдено 746,1867 (M+H).

Приклад 282 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метил-2H-індазол-3-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (2-метил-2H-індазол-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 282.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 792,2497; знайдено 397,1336 (M+2H).

Приклад 283 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(5-фенілпіримідин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (5-фенілпіримідин-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 283.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 816,2497; знайдено 817,2539 (M+H).

Приклад 284 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(ізохінолін-1-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і ізохінолін-1-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 284.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 789,2388; знайдено 395,6266 (M+2H).

Приклад 285 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (3-хлор-2-піридил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 285.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 773,1842; знайдено 774,1881 (M+H).

Приклад 286 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(піримідин-2-ілметокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і піримідин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 286.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$ : 740,2184; знайдено 741,2229 (M+H).

Приклад 287 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і (1-метил-1H-імідазол-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 287.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$ : 742,2340; знайдено 372,1246 (M+2H).

Приклад 288 (2R)-2-[[{(5S<sup>a</sup>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(3,3,3-трифторпропокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 3,3,3-трифторпропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 288.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{36}ClF_3N_4O_6S$ : 744,1996; знайдено 745,2037 (M+H).

Приклад 289 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[2-(піридин-2-іл)етокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-(2-піридил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 289.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$ : 753,2388; знайдено 377,6280 (M+2H).

Приклад 290 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 290.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{39}ClN_4O_7S$ : 706,2228; знайдено 707,2279 (M+H).

Приклад 291 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-феноксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-феноксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 291.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{41}ClN_4O_7S$ : 768,2384; знайдено 769,2459 (M+H).

Приклад 292 (2R)-3-{2-[2-(бензилокси)етокси]феніл}-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIa) і 2-бензилоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 292.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{43}ClN_4O_7S$ : 782,2541; знайдено 392,1344 (M+2H).

Приклад 293 (2S)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2R)тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

503 мг 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 14) (1 ммоль), 353 мг етил-(2S)-2-гідрокси-3-[2-[[{(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3bm) (1,2 ммоль) і 986 мг карбонату цезію (3 ммоль) розчинили в 10 мл сухого трет-бутанолу. Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення.

Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, потім додали 5 мл розчину 2 M LiOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 M HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 293.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{41}ClN_4O_7S$ : 732,2384; знайдено 733,2476 (M+H).

Приклад 294 (2R)-3-{2-[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси]феніл}-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

і

Приклад 295 (2R)-3-{2-[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

До розчину в ТГФ 310 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-проп-2-іноксифеніл)пропаноату (див Стадію А Прикладу 216) (0,433 ммоль), додали 86 мг бензилазиду (0,649 ммоль) і 3 мг  $\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  і суміш перемішували при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання суміші регіоізомерів триазолу. Потім 185 мг цієї суміші (0,218 ммоль) розчинили в 5 мл суміші діоксану/води (1:1) і додали 92 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Регіоізомери виділили і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів. Регіоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 294. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{ClN}_7\text{O}_6\text{S}$ : 819,2606; знайдено 410,6375 (M+2H). Регіоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 295. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{ClN}_7\text{O}_6\text{S}$ : 819,2606; знайдено 410,6381 (M+2H).

Приклад 296 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-4-оксидопіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Під час синтезу Прикладу 209, сформували і виділили Приклад 296 як побічний продукт. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ : 678,1915; знайдено 679,1966 (M+H).

Приклад 297 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-1,4-діоксидопіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

200 мг (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 209) розчинили в 1 мл метанолу і додали 5 мкл 50 % водного розчину перекису водню. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додали воду і суміш екстрагували ДХМ. Органічну фазу висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 297.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_8\text{S}$ : 694,1864; знайдено 695,1911 (M+H).

Загальна методика (VIIa)

Стадія А:

1,0 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 6е), 2,0 екв. відповідного спирту і 2,0 екв. трифенілфосфіну розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску, отриманий неочищений складний ефір очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Отриманий ефір розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

Приклад 298 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]метокси]феніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і [(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 298.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ : 633,1700; знайдено 634,1771 (M+H).

Приклад 299 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[(2R)-1-метилпіролідин-2-іл]метокси]феніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і [(2R)-1-метилпіролідин-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 299.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$ : 633,1700; знайдено 634,1774 (M+H).

Приклад 300 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(3R або S)-(1-метилазепан-3-іл)окси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і (1-метил-2-піперидил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 300, збираючи тільки діастереомер, який елюється пізніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена).

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$ : 647,1857; знайдено 648,1916 (M+H.)

Приклад 301 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(3R або S)-1-метилпіперидин-3-іл]окси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 302 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(3S або R)-1-метилпіперидин-3-іл]окси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 1-метилпіперидин-3-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 301, збираючи діастереомер, який елюється раніше, (абсолютна конфігурація не визначена) HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$ : 633,1700; знайдено 634,1771 (M+H), і отримали Приклад 302, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, (абсолютна конфігурація не визначена) HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$ : 633,1700; знайдено 634,1763 (M+H).

Приклад 303 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіролідин-3-іл)окси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 1-метилпіролідин-3-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 303.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{30}ClN_3O_6S$ : 619,1500; знайдено 620,1544 (M+H).

Приклад 304 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 1-метилпіперидин-4-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 304.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$ : 633,1700; знайдено 634,1753 (M+H).

Приклад 305 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(3S або R)-піролідин-3-ілокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 306 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(3R або S) піролідин-3-ілокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і піролідин-3-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 305, збираючи діастереомер, який елюється раніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена) HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$ : 605,1387; знайдено 606,1472 (M+H), і отримали Приклад 306, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена) HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$ : 605,1387; знайдено 606,1461 (M+H).

Приклад 307 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[4-[(3S або R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ілокси]-3-хлор-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 308 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[4-[(3R або S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ілокси]-3-хлор-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і хінуклідин-3-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 307, збираючи діастереомер, який елюється раніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена) HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$ : 645,1700; знайдено 646,1799 (M+H), і отримали Приклад 308, збираючи діастереомер, який елюється пізніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена). HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$ : 645,1700; знайдено 646,1746 (M+H).

Приклад 309 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(2S або R)-1-метилпіперидин-2-іл]метокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і (1-метил-2-піперидил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 309, збираючи діастереомер, який елюється раніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена).

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$ : 647,18 57; знайдено 648,1934 (M+H).

Приклад 310 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіролідін-3-іл)метокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і (1-метилпіролідін-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 310.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$ : 633,1700; знайдено 634,1775 (M+H).

Приклад 311 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і (1-метил-4-піперидил)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 311.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$ : 647,1857; знайдено 648,1911 (M+H).

Приклад 312 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[[1-(2-метоксіетил)піролідін-3-іл]метокси]-2-метилфеніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і [1-(2-метоксіетил)піролідін-3-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 312.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{36}ClN_3O_7S$ : 677,1962; знайдено 678,2026 (M+H)

Приклад 313 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[(1,4-диметилпіперазин-2-іл)метокси]-2-метилфеніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і (1,4-диметилпіперазин-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 313.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$ : 662,1966; знайдено 663,2004 (M+H).

Приклад 314 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(4-метилморфолін-2-іл)метокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і (4-метилморфолін-2-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 314.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClN_3O_7S$ : 649,1649; знайдено 650,1710 (M+H).

Приклад 315 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-(морфолін-2-ілметокси)феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і морфолін-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 315.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{30}ClN_3O_7S$ : 635,1493; знайдено 636,1518 (M+H).

Приклад 316 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(1-метилпіролідін-2-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 316.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$ : 647,1857; знайдено 648,1909 (M+H).

Приклад 317 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(1-метилпіперидин-4-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(1-метил-4-піперидил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 317.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{36}ClN_3O_6S$ : 661,2013; знайдено 662,2056 (M+H).

Приклад 318 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилморфолін-2-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(4-метилморфолін-2-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 318, збираючи тільки діастереомер, який елюється пізніше, (абсолютна конфігурація не підтверджена).

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClN_3O_7S$ : 663,1806; знайдено 664,1881 (M+H).

Приклад 319 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[4-(2-аміноетокси)-3-хлор-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-аміноетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 319.

HRMS: розраховано для  $C_{29}H_{26}ClN_3O_6S$ : 579,1231; знайдено 580,1301 (M+H).

Приклад 320 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 320.

HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{30}ClN_3O_6S$ : 607,1544; знайдено 608,1617 (M+H).

Приклад 321 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 4-(2-гідроксietил)-1-метил-піперазин-2-он (Приготування 9eg) як відповідний спирт, отримали Приклад 321.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 676,1758; знайдено 677,1850 (M+H).

Приклад 322 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(4-етилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 322.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 676,2122; знайдено 677,2186 (M+H).

Приклад 323 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-3-хлор-2-метилфеніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

141 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 6e) (0,25 ммоль), 0,092 мл 2-піперазин-1-ілетанолу (0,75 ммоль) і 197 мг трифенілфосфіну (0,75 ммоль) розчинили в 5 мл сухого толуолу, а потім додали 173 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,75 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і отриманий неочищений складний ефір очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання проміжного продукту етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-(2-піперазин-1-ілетокси)феніл}-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,58 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 5,69 (дд, 1H), 5,41 (дд, 1H), 4,27 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,97 (дд, 1H), 2,73 (т, 2H), 2,64 (м, 4H), 2,43 (BRM, 4H), 2,43 (дд, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,06 (т, 3H).

Стадія В:

87 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-(2-піперазин-1-ілетокси)феніл}-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (0,13 ммоль) і 0,036 мл триетиламіну (0,26 ммоль) розчинили в 1 мл сухого дихлорметану при кімнатній температурі. Додали 0,018 мл ацетилхлориду (0,26 ммоль) і реакційну суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш гасили водою і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-3-хлор-2-метилфеніл}-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат розчинили у суміші 1 мл діоксану і 1 мл води і додали 11 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (0,26 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії для отримання Прикладу 323.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 690,1915; знайдено 691,1996 (M+H).

Приклад 324 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 324.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 690,2279; знайдено 691,2335 (M+H).

Приклад 325 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 325.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 724,2122; знайдено 725,2187 (M+H).

Приклад 326 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(4-{2-[4-(2-аміно-2-оксоетил)піперазин-1-іл]етокси}-3-хлор-2-метилфеніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

81 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-(2-піперазин-1-ілетокси)феніл}-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (як описано на Стадії А



Прикладу 323) (0,12 ммоль) розчинили в 2 мл сухого ТГФ. Додали 41 мг 2-бромацетаміду (0,30 ммоль) і 98 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,30 ммоль) при кімнатній температурі і суміш нагрівали при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт гідролізували шляхом додавання 3 мл розчину NaOH (10 м/м %) у водному метанолі (90 % метанол). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 326.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$ : 705,2024; знайдено 706,2112 (M+H).

Приклад 327 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-{2-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етанол (Приготування 9eh) як відповідний спирт, отримали Приклад 327.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : 730,1840; знайдено 731,1919 (M+H).

Приклад 328 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-{2-[4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-іл]етокси]-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-[4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-іл]етанол (Приготування 9ei) як відповідний спирт, отримали Приклад 328.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : 712,1934; знайдено 713,1978 (M+H).

Приклад 329 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)етокси]-3-хлор-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

75 мг етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-(2-піперазин-1-ілетокси)феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (як описано на Стадії А Прикладу 323) (0,115 ммоль) і 0,013 мл бензальдегіду (0,127 ммоль) розчинили в 1 мл сухого ДХМ. Додали 37 мг триацетоксиборгідриду натрію (0,173 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакцію гасили розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії, елюючи за допомогою градієнту ДХМ-МеОН.

Стадія В:

Складний ефір (продукт Стадії А) гідролізували шляхом додавання 3 мл розчину NaOH (10 м/м %) у водному метанолі (90 % метанол). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 329.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 738,2279; знайдено 739,2322 (M+H).

Приклад 330 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-{2-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]етокси]-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

135 мг етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-(2-піперазин-1-ілетокси)феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (як описано на Стадії А Прикладу 323) (0,20 ммоль) розчинили в 1,5 мл сухого ТГФ. Додали 0,040 мл 1-бром-2-метоксиетану (0,40 ммоль) і 130 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,40 ммоль) при кімнатній температурі і суміш нагрівали при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії, елюючи за допомогою градієнту ДХМ-МеОН.

Стадія В:

Складний ефір, отриманий на стадії А, гідролізували шляхом додавання 3 мл розчину NaOH (10 м/м %) у водному метанолі (90 % метанол). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ.

Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 330.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ : 706,2228; знайдено 707,2273 (M+H).

5 Приклад 331 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(метиламіно)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIa) і 2-(метиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 331.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ : 593,1387; знайдено 594,1455 (M+H).

10 Приклад 332 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[[4-метилпіперазин-1-іл]ацетил]окси]феніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

100 мг етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 6e) (0,18 ммоль) розчинили в 0,5 мл діоксану і додали розчин 37 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (0,88 ммоль) в 0,5 мл води. Суміш

15 перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, гасили водою, підкислили розведеним розчином хлористоводневої кислоти і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт повторно розчинили в 2 мл сухого дихлорметану, додали 64 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти (0,40 ммоль), 208 мг PyBOP (0,40 ммоль) і 0,060 мл триетиламіну (0,44 ммоль). Суміш

20 перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали ще ДХМ та органічну фазу промили водою, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної ВЕРХ для отримання Прикладу 332.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ : 676,1758; знайдено 677,1846 (M+H).

25 Приклад 333 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 334 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

30 501 мг етил-(2R)-2-[5-(3-фтор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 11b, суміш діастереомерів) (0,913 ммоль), 198 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (1,37 ммоль) і 480 мг трифенілфосфіну (1,83 ммоль) розчинили в 10 мл сухого толуолу, а потім додали 420 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,83 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту протягом 45 хвилин. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і отриманий неочищений складний ефір очистили за допомогою флеш-хроматографії (елюенти: EtOAc і MeOH). Отриманий ефір розчинили в суміші 4 мл діоксану і 2 мл води і додали 200 мг LiOH × H<sub>2</sub>O. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, гасили шляхом додавання сольового розчину і нейтралізували 2 M HCl. Суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів. Приклад 333 отримали як діастереоізомер, який елюється раніше, за допомогою колонки препаративної ВЕРХ [HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 646,2261; знайдено 647,2365 (M+H)] і Приклад 334 отримали як діастереоізомер, який елюється пізніше, за допомогою колонки препаративної ВЕРХ [HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 646,2261; знайдено 647,2302 (M+H)].

45 Приклад 335 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-етил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 336 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-етил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

50 250 мг етил-((2R)-2-[5-(3-хлор-2-етил-4-гідрокси-феніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 11a, суміш діастереомерів) (0,40 ммоль), 115 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,80 ммоль) і 210 мг трифенілфосфіну (0,80 ммоль) розчинили в 5 мл сухого толуолу, а потім додали 184 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,80 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту протягом 1 години. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і отриманий неочищений складний ефір очистили за допомогою флеш-хроматографії (елюенти: EtOAc і MeOH). Отриманий складний ефір розчинили в суміші 4 мл діоксану і 2 мл води і додали 100 мг LiOH × H<sub>2</sub>O. Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 1 години. Воду додали до суміші і рН довели до 4-5 за допомогою 2 M HCl. Суміш екстрагували ДХМ, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за

60

допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів. Приклад 335 отримали як діастереоізомер, який елюється пізніше, за допомогою колонки препаративної ВЕРХ [HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 676,2122; знайдено 677,2204 (M+H)], в той час як Приклад 336 отримали як

діастереоізомер, який елюється раніше, за допомогою колонки препаративної ВЕРХ [HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 676,2122; знайдено 677,2181 (M+H)].  
Приклад 337 (2R)-2-[[5-{3-хлор-2-фтор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота (суміш діастереоізомерів)

503 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанату (Приготування 4е) (1,00 ммоль), 900 мг 1-[2-[2-хлор-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксидетил]-4-метил-піперазину (Приготування 5f) (2,20 ммоль), 35 мг Ataphos (0,05 ммоль) і 977 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,00 ммоль) розчинили в 10 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали до 110 °C протягом 15 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш розбавили сольовим розчином, екстрагували ДХМ і об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів. Отриманий складний ефір розчинили в суміші 5 мл діоксану і 5 мл води і додали 200 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Воду додали до суміші і рН довели до 4-5 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ . Суміш екстрагували ДХМ та об'єднані органічні фази висушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії для отримання Прикладу 337.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{ClFN}_6\text{S}$ : 666,1715; знайдено 667,1792 (M+H).

Загальна методика (VIIIa)

Стадія А:

1,0 екв. 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 14), 1,2 екв. відповідного спирту і 3,0 екв. карбонату цезію розчинили в сухому трет-бутанолі або сухому ДМСО (0,2 м для Приготування 14). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, потім її розбавили сольовим розчином і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{MgSO}_4$  і випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc/MeOH}$  як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 0,2 М для продукту Стадії А) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ , потім суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Приклад 338 (2R)-2-[[5(5 $\text{S}_a$ )-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(дифторметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-3-[2-(дифторметокси)феніл]-2-гідроксипропанат (Приготування 3а $\text{j}$ ) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 338.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : 698,1777; знайдено 699,1866 (M+H).

Приклад 339 (2R)-[[5(5 $\text{R}_a$ )-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси](феніл)етанова кислота

Приклад 340 (2R)-[[5(5 $\text{S}_a$ )-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси](феніл)етанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-2-гідрокси-2-феніл-ацетат як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 339 і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 340.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 618,1704; знайдено 619,1766 (M+H) і 619,1768 (M+H).

Приклад 341 (2S)-2-[[5(5 $\text{R}_a$ )-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-фторфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2S)-3-(2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3az) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 341.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$ : 650,1766; знайдено 651,1825 (M+H).

5 Приклад 342 (2R,3S)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-гідрокси-3-фенілпропанова кислота

Приклад 343 (2R,3S)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-гідрокси-3-фенілпропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R,3S)-2,3-дигідрокси-3-феніл-пропаноат як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 342, і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 343.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{33}ClN_4O_6S$ : 648,1809; знайдено 649,1879 (M+H) і 649,1875 (M+H).

15 Приклад 344 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метокси-5-метилфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метокси-5-метилфеніл)пропаноат (Приготування 3at) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 344.

20 HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$ : 676,2122; знайдено 677,2176 (M+H).

Приклад 345 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(5-фтор-2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIII) і етил-(2R)-3-(5-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3ar) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 345.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$ : 680,1872; знайдено 681,1947 (M+H).

Приклад 346 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-3-(4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3as) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 346.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$ : 680,1872; знайдено 681,1915 (M+H).

Приклад 347 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(3-метилфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-2-гідрокси-3-(m-толіл)пропаноат (Приготування 3ar) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 347.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$ : 646,2017; знайдено 647,2073 (M+H).

40 Приклад 348 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(3-фторфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-3-(3-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3ak) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 348.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$ : 650,1766; знайдено 651,1818 (M+H).

45 Приклад 349 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(3-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-2-гідрокси-3-(3-метоксифеніл)пропанова кислота (Приготування 3al) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 349.

50 HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$ : 662,1966; знайдено 663,2043 (M+H).

Приклад 350 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлоро-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2,3-дифторфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-3-(2,3-дифторфеніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3am) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 350.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{31}ClF_2N_4O_5S$ : 668,1672; знайдено 669,1729 (M+H).

55 Приклад 351 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метокси-3-метилфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метокси-3-метилфеніл)пропаноат (Приготування 3au) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 351.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$ : 676,2122; знайдено 677,2221 (M+H).

5 Приклад 352 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-3-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3aq) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 352.

10 HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$ : 680,1872; знайдено 681,1963 (M+H).

Приклад 353 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(трифторметил)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) та метил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(трифторметил)феніл]пропаноат (Приготування 3an) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 353.

15 HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{32}ClF_3N_4O_5S$ : 700,1734; знайдено 701,1803 (M+H).

Приклад 354 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метилфеніл)пропанова кислота

20 Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і метил-(2R)-2-гідрокси-3-(о-толіл)пропаноат (Приготування 3ao) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 354.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$ : 646,2017; знайдено 647,2087 (M+H).

25 Приклад 355 (2R)-3-[2-(амінометил)феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

252 мг 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 14) (0,50 ммоль), 196 мг етил-(2R)-3-[2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]феніл]-2-гідроксипропаноату (Приготування 3aw) (0,60 ммоль) і 488 мг карбонату цезію (1,50 ммоль) розчинили в сухому трет-бутанолі (0,1 М для Приготування 14). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш охолодили до кімнатної температури, потім суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували, а потім очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc/MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

40 198 мг етил-(2R)-3-[2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)тієноетокси]феніл]-6-(2-фурил)[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (0,250 ммоль) розчинили в 10 мл сухого ДХМ, потім додали 1 мл TFA і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення, а потім реакційну суміш промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ . Органічний шар висушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і леткі речовини випарили при зниженому тиску для отримання етил-(2R)-3-[2-(амінометил)феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія С:

50 56 мг етил-(2R)-3-[2-(амінометил)феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (0,081 ммоль) розчинили в 1 мл суміші діоксану/води (1:1) і 68 мг додали  $LiOH \times H_2O$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, концентрували і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 355.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{36}ClN_5O_5S$ : 661,2126; знайдено 331,6148 (M+2H).

60 Приклад 356 (2R)-3-{2-[(ацетиламіно)метил]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

100 мг етил-(2R)-3-[2-(амінометил)феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (0,145 ммоль) (Стадії В Прикладу 355) і 61 мкл триетиламіну (435 мкмоль) розчинили в 5 мл ДХМ, а потім додали 12 мкл ацетилхлориду (174 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Неочищену суміш очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc/MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-(ацетамідометил)феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

73 мг етил-(2R)-3-[2-(ацетамідометил)феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (0,10 ммоль) розчинили в 2 мл суміші діоксану/води (1:1) і додали 84 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії 25 мм водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 356.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 703,2231; знайдено 704,231 (M+H).

Приклад 357 (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-фторфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-3-(2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3ba) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 357.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 650,1766; знайдено 651,1827 (M+H).

Приклад 358 (2R)-3-[2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]феніл]-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-3-[2-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]феніл]-2-гідроксипропаноат (Приготування 3av) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 358.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 747,2493; знайдено 748,2538 (M+H).

Приклад 359 (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-іл мет-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3bd) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 359.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 674,1966; знайдено 675,2033 (M+H).

Приклад 360 (2S)-2-[[5-(5R)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2S)-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідроксипропаноат (Приготування 3be) як відповідний спирт, діастереоізомер який елюється пізніше, зібрали як Приклад 360.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 674,1966; знайдено 675,2025 (M+H).

Приклад 361 (2S)-2-[[5-(5R)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2,2,2-трифторетил)сульфаніл]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2S)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)феніл]пропаноат (Приготування 3ax) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 361.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 746,1611; знайдено 747,1678 (M+H).

Приклад 362 (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2,2,2-трифторетил)сульфаніл]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (VIIIa) і етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)феніл]пропаноат (Приготування 3au) як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 362.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 746,1611; знайдено 747,1682 (M+H).

Загальна методика (IXa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8f), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту. Після припинення подальшого перетворення леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений складний ефір очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 363 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 363.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 696,1576; знайдено 697,1656 (M+H).

Приклад 364 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2R)тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 364.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 766,1995; знайдено 767,2056 (M+H).

Приклад 365 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

214 мг етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8f) (0,300 ммоль) і 138 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 ммоль) розчинили у 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,00 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 7 годин. Потім її розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчинили в 8 мл діоксану-води (1:1) і додали 126 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,00 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 365.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 764,145; знайдено 765,1523 (M+H).

Приклад 366 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і 2-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 366.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 773,1842; знайдено 387,5992 (M+2H).

Приклад 367 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9b) як відповідний спирт, отримали Приклад 367.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 842,1668; знайдено 843,175 (M+H).

Приклад 368 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9a) як відповідний спирт, отримали Приклад 368.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 859,2322; знайдено 430,6247 (M+2H).

Приклад 369 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, Приклад 369.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 804,19; знайдено 805,2032 (M+H).

Приклад 370 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піримідин-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і піримідин-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 370.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 774,1794; знайдено 775,182 (M+H).

Приклад 371 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і (1-метил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, Приклад 371.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 776,1951; знайдено 777,1999 (M+H).

Приклад 372 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 372.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 790,2107; знайдено 396,1113 (M+2H).

Приклад 373 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 373.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 844,1824; знайдено 845,186 (M+H).

Приклад 374 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 374.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 774,1794; знайдено 775,1824 (M+H).

Приклад 375 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піримідин-5-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і піримідин-5-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 375.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 774,1794; знайдено 775,1869 (M+H).

Приклад 376 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(1,3-оксазол-4-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IXa) і 1,3-оксазол-4-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 376.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 763,1634; знайдено 764,1685 (M+H).

Приклад 377 (2R)-2-[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл]пропанова кислота

Стадія А:

228 мг етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 6g, 0,340 ммоль), 101 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,70 ммоль) і 184 мг PPh<sub>3</sub> (0,700 ммоль) розчинили в 2 мл сухого толуолу, а потім додали 161 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,700 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення, потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.



## Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в 6 мл діоксану-води 1:1 і додали 150 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували за допомогою ДХМ, потім об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів для отримання Прикладу 377.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ : 766,1995; знайдено 767,2095 (M+H).

## Загальна методика (Ха)

## Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8g), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (5 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

## Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Приклад 378 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 378.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 720,2185; знайдено 721,2243 (M+H).

Приклад 379 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і [(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 379.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{ClFN}_4\text{O}_7\text{S}$ : 790,2603; знайдено 791,2670 (M+H).

Приклад 380 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

## Стадія А:

221 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фтор-3-метокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8g) (0,3 ммоль) і 138 мг  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 ммоль) розчинили в 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

## Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили у 8 мл діоксану-води 1:1 і додали 150 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (3,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів для отримання Прикладу 380.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : 788,2058; знайдено 789,2133 (M+H).

Приклад 381 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і 2-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 381.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 797,2450; знайдено 399,6308 (M+2H).

Приклад 382 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 382.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 866,2276; знайдено 867,2352 (M+H).

Приклад 383 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 383.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 828,2508; знайдено 415,1343 (M+2H).

Приклад 384 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 384.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 814,2716; знайдено 408,1436 (M+2H).

Приклад 385 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-пропіл-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і (1-пропіл-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9db) як відповідний спирт, отримали Приклад 385.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 828,2872; знайдено 415,1536 (M+2H).

Приклад 386 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і піразин-2-ілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 386.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 798,2403; знайдено 799,2474 (M+H).

Приклад 387 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-метоксифеніл)тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ха) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 387.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 764,2447; знайдено 765,2502 (M+H).

Загальна методика (XIa)

Стадія А:

1 екв. метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тіено[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 6i), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XIb)

## Стадія А:

1 екв. метил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 6n), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub>, розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

## Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XIc)

## Стадія А:

1 екв. метил-(2R)-2-[6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 6j), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту, до тих пір, поки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

## Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XIId)

## Стадія А:

1 екв. метил-(2R)-2-[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 6o), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

## Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XIe)

## Стадія А:

1 екв. похідної фенолу, 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

## Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось

припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М НСІ, екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XIf)

1 екв. складного ефіру розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O, і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М НСІ, екстрагували за допомогою ДХМ і об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. За необхідності, суміш очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN і 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> як елюентів.

Приклад 388 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-феніл-пропаноат (Приготування 6i) гідролізували відповідно до Загальної методики (XIf) для отримання Прикладу 388.

HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 468,0911; знайдено 469,0997 (M+H).

Приклад 389 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-феніл-пропаноат (Приготування 6n) гідролізували відповідно до Загальної методики (XIf) для отримання Прикладу 389.

HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 468,0911; знайдено 469,0982 (M+H).

Приклад 390 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-гідрокси-N,N-диметил-ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 390.

HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 553,1438; знайдено 554,1538 (M+H).

Приклад 391 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-гідрокси-1-піролідин-1-іл-етанон як відповідний спирт, отримали Приклад 391.

HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 579,1595; знайдено 580,1673 (M+H).

Приклад 392 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-гідрокси-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанон як відповідний спирт, отримали Приклад 392. HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 608,1860; знайдено 609,1948 (M+H).

Приклад 393 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)-2-оксоетил]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-гідрокси-1-(морфолін-4-іл)етанон як відповідний спирт, отримали Приклад 393.

HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 595,1544; знайдено 596,1626 (M+H).

Приклад 394 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[4-(бензилокси)-3-хлор-2-метилфеніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і фенілметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 394.

HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 558,1380; знайдено 559,1465 (M+H).

Приклад 395 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-(піридин-4-ілметокси)феніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 4-піридилметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 395.

HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 559,1333; знайдено 560,1396 (M+H).

Приклад 396 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піридин-3-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-(3-піридил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 396.

HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 573,1489; знайдено 574,1559 (M+H).

Приклад 397 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піридин-4-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота  
Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-(4-піридил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 397.

5 HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 573,1489; знайдено 574,1562 (M+H).

Приклад 398 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(4-бутоксиг-3-хлор-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і бутан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 398.

10 HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 524,1537; знайдено 525,1619 (M+H).

Приклад 399 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(піридин-4-іл)пропокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 3-(4-піридил)пропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 399.

15 HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 587,1646; знайдено 588,1732 (M+H).

Приклад 400 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 3-(диметиламіно)пропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 400.

20 HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 553,1802; знайдено 554,1891 (M+H).

Приклад 401 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 1-(3-гідроксипропіл)піролідин-2-он як відповідний спирт, отримали Приклад 401.

25 HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 593,1751; знайдено 594,1826 (M+H).

Приклад 402 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 402.

30 HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 608,2224; знайдено 609,2304 (M+H).

Приклад 403 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 403.

35 HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 576,1598; знайдено 577,1698 (M+H).

Приклад 404 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[3-((етилкарбамоїл)аміно)пропокси]-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 1-етил-3-(3-гідроксипропіл)сечовину як відповідний спирт, отримали Приклад 404.

40 HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 596,1860; знайдено 597,1943 (M+H).

Приклад 405 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(3-гідроксипропокси)-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і пропан-1,3-діол як відповідний спирт, отримали Приклад 405.

45 HRMS: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 526,1329; знайдено 527,1402 (M+H).

Приклад 406 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(метилсульфоніл)пропокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 3-метилсульфонілпропан-1-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 406.

50 HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 588,1156; знайдено 589,1242 (M+H).

Приклад 407 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 407.

55 HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 539,1646; знайдено 540,1742 (M+H).

Приклад 408 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIb) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 408.

60 HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 539,1646; знайдено 540,1744 (M+H).

Приклад 409 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIc) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 409.

5 HRMS розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 505,2035; знайдено 506,2096 (M+H).

Приклад 410 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIId) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 410.

10 HRMS розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 505,2035; знайдено 506,2109 (M+H).

Приклад 411 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно] етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-[2-гідроксіетил(метил)аміно]етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 411.

15 HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 569,1751; знаходимо 570,1837 (M+H).

Приклад 412 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-[біс(2-гідроксіетил)аміно]етокси]-3-хлор-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-[біс(2-гідроксіетил)аміно]етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 412.

20 HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 599,1857; знайдено 600,1939 (M+H).

Приклад 413 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 413.

25 HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 595,1908; знайдено 596,1976 (M+H).

Приклад 414 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIb) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 414.

30 HRMS розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 594,2068; знайдено 595,2138 (M+H).

Приклад 415 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 415.

35 HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 594,2068; знайдено 595,2148 (M+H).

Приклад 416 (2R)-2-[(6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-{2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIId) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 416.

40 HRMS розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 560,2457; знайдено 561,2524 (M+H).

Приклад 417 (2R)-2-[(6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-{2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIc) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 417.

45 HRMS розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 560,2457; знайдено 561,2536 (M+H).

Приклад 418 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(1H-імідазол-1-іл)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-(1H-імідазол-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 418.

50 HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 562,1442; знайдено 563,1537 (M+H).

Приклад 419 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(2-оксоімідазолідін-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 1-(2-гідроксіетил)імідазолідиніл-2-он як відповідний спирт, отримали Приклад 419.

55 HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 580,1547; знайдено 581,1613 (M+H).

Приклад 420 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIa) і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 420.

60 HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 581,1751; знайдено 582,1847 (M+H).

Приклад 421 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота  
Використовуючи Загальну методику (Xlb) і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 421.

5 HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 581,1751; знайдено 582,1853 (M+H).

Приклад 422 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(ацетиламіно)етокси]-3-хлор-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xla) і N-(2-гідроксіетил)ацетамід як відповідний спирт, отримали Приклад 422.

10 HRMS: розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 553,1438; знайдено 554,1511 (M+H).

Приклад 423 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-гідроксіетокси)-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xla) і етиленгліколь як відповідний спирт, отримали Приклад 423.

15 HRMS: розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 512,1173; знайдено 513,1256 (M+H).

Приклад 424 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-(2-метоксіетокси)-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xla) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 424.

20 HRMS: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 526,1329; знайдено 527,1400 (M+H).

Приклад 425 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(2-метоксіетокси)етокси]-2-метилфеніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xla) і 2-(2-метоксіетокси)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 425.

25 HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 570,1591; знайдено 571,1690 (M+H).

Приклад 426 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-нітрофеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-нітро-феніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 15a) гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 426.

30 HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 513,0761; знайдено 514,0840 (M+H).

Приклад 427 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(5-бром-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-бром-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 15f) гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 427.

35 HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 546,0016; знайдено 547,0106 (M+H).

Приклад 428 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3,5-дихлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3,5-дихлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 15e) гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 428.

HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 502,0521; знайдено 503,0582 (M+H).

Приклад 429 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-(3,5-дихлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

40 40 мг метил-(2R)-2-[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 6o) (0,089 ммоль) розчинили в 2 мл ТГФ і додали 26 мг NCS (0,193 ммоль). Суміш перемішували при 55 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 429.

HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 502,0521; знайдено 503,0587 (M+H).

Приклад 430 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

55 483 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 6i) (1,0 ммоль) і 140 мг гексаметилентетраміну (1,0 ммоль) розчинили в 10 мл TFA і перемішували при 90 °С протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш вилили у 100 мл крижаної води і твердий осад відфільтрували і висушили. Потім його розчинили в 20 мл етанолу, додали 167 мкл 1-метилпіперазину (1,5 ммоль) і 636 мг

Na(OAc)<sub>3</sub>H (3,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням водного 0,1 % розчину TFA та MeCN як елюентів. Проміжний продукт, отриманий на Стадії А, гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 430.

HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 580,1911; знайдено 581,1972 (M+H).

Приклад 431 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 15b) гідролізували відповідно до Загальної методики (XIF) для отримання Прикладу 431.

HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 483,1020; знайдено 484,1083 (M+H).

Приклад 432 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

1,00 г іміобілізованого PPh<sub>3</sub> (3,00 ммоль) і 761 мг йоду (3,00 ммоль) розчинили в 5 мл дихлорметану і перемішували протягом 15 хвилин, потім додали 272 мг імідазолу (4,00 ммоль), і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім додали 115 мкл 2-[2-гідроксietил(метил)аміно]етанолу (1,00 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Потім суміш фільтрували, фільтрат промили насиченим розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. До сформованого 2-йодо-N-(2-йодоетил)-N- метил-етанаміну додали 100 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату

(Приготування 15b) (0,20 ммоль), 42 мг NaHCO<sub>3</sub> (0,50 ммоль) і 2 мл EtOH і суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім суміш розбавили EtOAc, промили водою і сольовим розчином. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 432.

HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 566,1755; знайдено 567,1794 (M+H).

Приклад 433 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-5-(форміламіно)-4-гідрокси-2-метилфеніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

35 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 15b) (0,07 ммоль) розчинили в 0,5 мл сухого толуолу в атмосфері азоту. Додали 23 мкл триетил-ортоформіату (0,136 ммоль) і суміш перемішували при 100 °C протягом 2,5 годин. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 433.

HRMS: розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 511,0969; знайдено 512,1048 (M+H).

Приклад 434 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-метокси-2-метил-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

408 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-бром-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 15f) (0,73 ммоль) розчинили в 4 мл MeOH, потім додали 444 мг іміобілізованого PPh<sub>3</sub> (1,33 ммоль) і 306 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,33 ммоль) і суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-бром-3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату.

Стадія В:

195 мг похідної бром (0,34 ммоль), синтезованої на Стадії А, розчинили в 3 мл ТГФ, потім додали 309 мг калій 1-метил-4-трифторборатометилпіперазину (1,70 ммоль), 8 мг Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,034 ммоль), 28 мг SPhos (0,068 ммоль), 665 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,04 ммоль) і 0,3 мл води, і суміш нагрівали до 90 °C протягом 10 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску, залишок розбавили сольовим розчином,



екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 434.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 594,2068; знайдено 595,2145 (M+H).

5 Приклад 435 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-5-нітрофеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xle), метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метил-5-нітро-феніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-феніл-пропаноат (Приготування 15a) як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 435.

10 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 639,1918; знайдено 640,1984 (M+H).

Приклад 436 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3,5-дихлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xle) і метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3,5-дихлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-феніл-пропаноат (Приготування 15e) як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 436.

15 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 628,1678; знайдено 629,1776 (M+H).

Приклад 437 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Xle) і метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-феніл-пропаноат (Приготування 15b) як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 437.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 609,2177; знайдено 610,2226 (M+H).

Приклад 438 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(5-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

25 100 мг метил-(2R)-2-[6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-феніл-пропаноату (Приготування 6j) (0,223 ммоль) розчинили в 5 мл ТГФ, а потім додали 31 мг NCS (0,234 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Отримали два монохлорованих і дихлорованих проміжних продукти. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і виділили ізомери за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (рН довели до 4 за допомогою  $\text{AcOH}$ ) і MeCN як елюентів. Зібрали монохлорований регіоізомер, який елюється раніше. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 438.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ : 468,0911; знайдено 469,0981 (M+H).

35 Приклад 439 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(5-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно [2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

105 мг метил-(2R)-2-[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-феніл-пропаноату (Приготування 6o) (0,234 ммоль) розчинили в 5 мл ТГФ, а потім додали 34 мг NCS (0,257 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Отримали два монохлорованих і дихлорованих проміжних продукти. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і суміш гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf). Суміш ізомерів виділили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (рН довели до 4 за допомогою  $\text{AcOH}$ ) і MeCN як елюентів. Монохлорований регіоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 439.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ : 468,0911; знайдено 469,0987 (M+H).

45 Приклад 440 (2R)-2-[(6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(2-метил-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота і (2S)-2-[(6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(2-метил-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл) тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота (рацемічна)

50 45 мг 2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропанової кислоти (Приготування 4m) (0,10 ммоль), 108 мг 1-метил-4-[2-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокс]етил]піперазину (Приготування 5h) (0,30 ммоль), 18 мг  $\text{Pd}_2\text{DBA}_3$  (0,02 ммоль), 14 мг  $^n\text{BuPd}_2$  (0,04 ммоль) і 55 мг  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,40 ммоль) розчинили у 2 мл ДМЕ і 0,5 мл води. Суміш нагрівали до 120 °C протягом 10 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш охолодили до кімнатної температури, фільтрували, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Фільтрат промили  $\text{Et}_2\text{O}$ , потім підкислили 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (рН довели до 4 за допомогою  $\text{AcOH}$ ) і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як

60 Приклад 440.

HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{36}N_4O_4S$ : 560,2457; знайдено 561,2549 (M+H).

Приклад 441 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(8-хлор-7-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-іл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

100 мг метил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропаноату (Приготування 15b) (0,20 ммоль) розчинили в 1 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолодили до 0 °C. Потім додали 42 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 ммоль) і 19 мкл бромацетилброміду (0,22 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім нагрівали до 50 °C і перемішували протягом ночі. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії, з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Отриманий складний ефір гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 441.

HRMS: розраховано для  $C_{26}H_{22}ClN_3O_5S$ : 523,0969; знайдено 524,1062 (M+H).

Приклад 442 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{7-хлор-2-[(диметиламіно)метил]-6-метил-1-бензофуран-5-іл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

152 мг метил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-5-йодо-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропаноату (Приготування 15d) (0,25 ммоль), 33 мг N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (0,40 ммоль), 18 мг PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,025 ммоль) і 5 мг йодиду міді(I) (0,025 ммоль) розчинили в 1 мл DIPA в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 50 °C протягом 30 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 442.

HRMS: розраховано для  $C_{29}H_{28}ClN_3O_4S$ : 549,1489; знайдено 505,0959 (M+H - Me<sub>2</sub>NH).

Приклад 443 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(7-хлор-6-метил-1-бензофуран-5-іл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

110 мг метил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-5-йодо-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропаноату (Приготування 15d) (0,18 ммоль), 51 мкл етиніл(триметил)силану (0,36 ммоль), 6,3 мг PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,009 ммоль) і 1,7 мг йодиду міді(I) (0,009 ммоль) розчинили в 2 мл DIPA в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 50 °C протягом 10 хвилин, потім додали 0,22 мл TBAF (1M в ТГФ, 0,22 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 443.

HRMS: розраховано для  $C_{26}H_{21}ClN_2O_4S$ : 492,0911; знайдено 493,0999 (M+H).

Приклад 444 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(7-хлор-2,6-диметил-1,3-бензоксазол-5-іл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

50 мг метил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(5-аміно-3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропаноату (Приготування 15b) (0,10 ммоль) розчинили в 0,5 мл сухого толуолу в атмосфері азоту. Додали 27 мкл триетил-ортоацетату (0,15 ммоль) і суміш перемішували при 100 °C протягом 2,5 годин. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 444.

HRMS: розраховано для  $C_{26}H_{22}ClN_3O_4S$ : 507,1020; знайдено 508,1114 (M+H).

Приклад 445 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{7-хлор-6-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)-метил]-1,3-бензоксазол-5-іл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

56 мг метил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[7-хлор-2-(хлорметил)-6-метил-1,3-бензоксазол-5-іл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропаноату (Приготування 15c) (0,10 ммоль) розчинили в 2 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub>. Додали 20 мг 4-метил-піперазину (0,20 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і отриманий неочищений проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 445.

HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{32}ClN_5O_4S$ : 605,1864; знайдено 606,1937 (M+H).

Приклад 446 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[7-хлор-6-метил-2-(морфолін-4-ілметил)-1,3-бензоксазол-5-іл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропанова кислота

56 мг метил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[7-хлор-2-(хлорметил)-6-метил-1,3-бензоксазол-5-іл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-фенілпропаноату (Приготування 15c) (0,10 ммоль) розчинили в 2 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub>. Додали 18 мг морфоліну (0,20 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і

отриманий неочищений проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 446.

HRMS: розраховано для  $C_{30}H_{29}ClN_4O_5S$ : 592,1547; знайдено 593,1613 (M+H).

Приклад 447 (2R)-2-{{[6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 6j) гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 447.

HRMS: розраховано для  $C_{24}H_{22}N_2O_4S$ : 434,1300; знайдено 435,1358 (M+H).

10 Приклад 448 (2R)-2-{{[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота

Метил-(2R)-2-[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат (Приготування 6o) гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 448.

15 HRMS: розраховано для  $C_{24}H_{22}N_2O_4S$ : 434,1300; знайдено 435,1369 (M+H).

Приклад 449 (2R)-2-{{[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота і (2S)-2-{{[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота (рацемічна)

20 373 мг 2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропанової кислоти (Приготування 4m) (0,82 ммоль), 280 мг (3-хлор-2-метилфеніл)боронової кислоти (1,64 ммоль), 151 мг Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,164 ммоль), 118 мг <sup>n</sup>BuPAd<sub>2</sub> (0,329 ммоль) і 795 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,75 ммоль) розчинили у 15 мл ДМЕ і 3 мл води. Суміш нагрівали до 80 °C протягом 30 хвилин за допомогою мікрохвильового опромінення. Потім суміш охолодили до кімнатної температури, фільтрували, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Фільтрат промили Et<sub>2</sub>O, потім підкислили 2 М HCl і екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OAc (рН довели до 4 за допомогою AcOH) і MeCN як елюентів. Пару діастереоізомерів, які елюються раніше, зібрали як Приклад 449.

30 HRMS: розраховано для  $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$ : 452,0961; знайдено 453,1045 (M+H).

Приклад 450 (2R)-2-{{[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота

35 і  
Приклад 451 (2R)-2-{{[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота

40 150 мг метил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 4i) (0,320 ммоль), 164 мг (3-хлор-2-метилфеніл)боронової кислоти (0,961 ммоль), 74 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,064 ммоль) і 265 мг Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,961 ммоль) розчинили в 6 мл ДМЕ. Суміш нагрівали до 100 °C протягом 10 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і леткі речовини випарили при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали і гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 450. HRMS: розраховано для  $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$ : 452,0961; знайдено 453,1040 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали і гідролізували відповідно до Загальної методики (Xlf) для отримання Прикладу 451. HRMS: розраховано для  $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$ : 452,0961; знайдено 453,1044 (M+H).

45 Приклад 452 (2R)-2-{{[6-етил-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота і (2S)-2-{{[6-етил-(5R<sub>a</sub>)-5-(3-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-фенілпропанова кислота (рацемічна)

50 45 мг 2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропанової кислоти (Приготування 4m) (0,10 ммоль), 70 мг 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (0,30 ммоль), 18 мг Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,02 ммоль), 14 мг <sup>n</sup>BuPAd<sub>2</sub> (0,04 ммоль) і 55 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,40 ммоль) розчинили в 2 мл ДМЕ і 0,5 мл води. Суміш нагрівали до 90 °C протягом 30 хвилин за допомогою мікрохвильового випромінювання. Потім суміш охолодили до кімнатної температури, фільтрували, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Фільтрат промили Et<sub>2</sub>O, потім підкислили 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OAc (рН довели до 4 за допомогою AcOH) і MeCN як елюентів. Пару діастереоізомерів, які елюються раніше, зібрали як Приклад 452.

HRMS: розраховано для  $C_{24}H_{22}N_2O_4S$ : 434,1300; знайдено 435,1371 (M+H).

Загальна методика (XIIa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8h), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили в абс. толуолі (0,2 М для фенолу), а потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XIIb)

Стадія А:

1 екв. відповідного фенолу, 2 екв. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили в абс. толуолі (5 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 453 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIa) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 453.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$ : 624,2173; знайдено 625,2259 (M+H).

Приклад 454 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

192 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8h) (0,3 ммоль) і 138 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 ммоль) розчинили у 2 мл ДМФ, потім додали 232 мг 2,2,2-трифторетил-трифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в 8 мл діоксану-води 1:1 і додали 150 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 454.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{36}ClF_3N_4O_5S$ : 692,2047; знайдено 693,2151 (M+H).

Приклад 455 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIa) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 455.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{41}ClN_6O_6S$ : 732,2497; знайдено 367,1311 (M+2H).

Приклад 456 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIa) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 456.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$ : 718,2704; знайдено 360,144 (M+2H).

Приклад 457 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-{2-(2-метоксіетокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIa) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 457.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{41}ClN_4O_6S$ : 668,2435; знайдено 335,1297 (M+2H).

Приклад 458 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)пропаноат (Приготування 17c) як відповідний фенол, отримали Приклад 458.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$ : 636,2173; знайдено 637,2233 (M+H).

Приклад 459 (2S)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)пропаноат (Приготування 17d) як відповідний фенол, отримали Приклад 459.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$ : 636,2173; знайдено 637,2236 (M+H).

Приклад 460 (2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17b) як відповідний фенол, отримали Приклад 460.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{35}ClN_4O_6S$ : 638,1966; знайдено 639,2067 (M+H).

Приклад 461 (2R)-3-(1-бензофуран-7-іл)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2R)-3-(бензофуран-7-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17e) як відповідний фенол, отримали Приклад 461.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$ : 634,2017; знайдено 635,2069 (M+H).

Приклад 462 (2S)-3-(1-бензофуран-7-іл)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2S)-3-(бензофуран-7-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17f) як відповідний фенол, отримали Приклад 462.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$ : 634,2017; знайдено (M+H).

Приклад 463 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-фторфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-фторфеніл)пропанову кислоту (Приготування 17h) як фенол, отримали Приклад 463.

HRMS, розраховано для  $C_{31}H_{34}ClFN_4O_4S$ : 612,1973; знайдено 613,205 (M+H).

Приклад 464 (2S)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-фторфеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIb) і етил-(2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-фторфеніл)пропанову кислоту (Приготування 17g) як фенол, отримали Приклад 464.

HRMS розраховано для  $C_{31}H_{34}ClFN_4O_4S$ : 612,1973; знайдено 613,2053 (M+H).

Загальна методика (XIIIa)

Стадія A:

1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 6l), 2 екв. відповідного

спирту і 2 екв.  $\text{PPh}_3$  розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XIIIb)

Стадія А:

1 екв. похідної фенолу, 2 екв. відповідного спирту і 2 екв.  $\text{PPh}_3$  розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XIIIc)

1 екв. складного ефіру розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ , і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. При необхідності продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN і 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  як елюентів.

Приклад 465 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(1-метилпіперидин-4-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIa) і 2-(1-метил-4-піперидил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 465.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ : 633,2064; знайдено 634,2136 (M+H).

Приклад 466 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-{2-[ди(пропан-2-іл)аміно]етокси}-2-метилфеніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIa) і 2-(діізопропіламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 466.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ : 635,2221; знайдено 636,2310 (M+H).

Приклад 467 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIa) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 467.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ : 579,1595; знайдено 580,1663 (M+H).

Приклад 468 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піролідин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIa) і 2-піролідин-1-ілетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 468.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ : 605,1751; знайдено 606,1822 (M+H).

Приклад 469 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піперидин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIa) і 2-(1-піперидил)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 469.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ : 619,1908; знайдено 620,2011 (M+H).

Приклад 470 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

і  
Приклад 471 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

522 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4к) (1,00 ммоль), 451 мг 2-(3-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Приготування 5i) (1,50 ммоль), 73 мг PdCl<sub>2</sub> × dpfp (0,10 ммоль) і 652 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 ммоль) розчинили в 10 мл діоксану і 2,5 мл води і нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Потім реакційну суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, потім гідролізували відповідно до Загальної методики (XIIIc). Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 470. HRMS: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 540,0922; знайдено 541,0987 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 471. HRMS: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 540,0922; знайдено 541,1009 (M+H).

Приклад 472 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-метокси-2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

і  
Приклад 473 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-4-метокси-2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

418 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4к) (0,80 ммоль), 381 мг 1-[3-хлор-2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-4-метил-піперазину (Приготування 5j) (1,00 ммоль), 58 мг PdCl<sub>2</sub> × dpfp (0,08 ммоль) і 391 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,20 ммоль) розчинили в 10 мл діоксану і 2 мл води і нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Потім реакційну суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів, потім гідролізували відповідно до Загальної методики (XIIIc). Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 472. HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 620,1860; знайдено 621,1929 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 473. HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 620,1860; знайдено 621,1929 (M+H).

Приклад 474 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2,5-диметил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

і  
Приклад 475 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2,5-диметил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIb), суміш діастереоізомерів етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2,5-диметилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 18b) як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу як відповідний спирт, отримали Приклад 474 і Приклад 475. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 474. HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 648,2173; знайдено 649,2252 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 475. HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 648,2173; знайдено 649,2251 (M+H).

Приклад 476 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-5-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIIIb), етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-5-фтор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (Приготування 18с) як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 476.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 652,1922; знайдено 653,2005 (M+H).

Приклад 477 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-5-метокси-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

До 57 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-5-метокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 18а) (0,10 ммоль), 29 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,20 ммоль) і 100 мг іміобілізованого PPh<sub>3</sub> (0,30 ммоль) додали 1 мл сухого толуолу з наступним додаванням 52 мг 3-(диметилкарбамоїліміно)-1,1-диметил-сечовини (0,30 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки

не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (XIIIc) для отримання Прикладу 477.

5 HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{37}ClN_4O_6S$ : 664,2122; знайдено 665,2200 (M+H).

Приклад 478 (2R)-2-([(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-метилфеніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

10 Приклад 479 (2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-метилфеніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

522 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4к) (1,00 ммоль), 1,30 ммоль 3-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-N,N-диметил-пропан-1-аміну (Приготування 5п), 71 мг AtaPhos (0,10 ммоль) і 652 мг  $Cs_2CO_3$  (2,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води, і нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 15 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Загальної методики (XIIIc). Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 478. HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{32}ClN_3O_4S$ : 577,1802; знайдено 578,1876 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 479. HRMS: розраховано для  $C_{31}H_{32}ClN_3O_4S$ : 577,1802; знайдено 578,1881 (M+H).

Приклад 480 (2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

25 Етил-(2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (Приготування 6л) гідролізували відповідно до Загальної методики (XIIIc) для отримання Прикладу 480. HRMS: розраховано для  $C_{26}H_{21}ClN_2O_5S$ : 508,0860; знайдено 509,0940 (M+H).

Загальна методика (XIVa)

30 Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8і), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили в абс. толуолі (0,2 М для фенолу), а потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

40 Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $LiOH \times H_2O$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів.

45 Приклад 481 (2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-етоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 481.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$ : 648,2173; знайдено 649,2249 (M+H).

50 Приклад 482 (2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9бр) як відповідний спирт, отримали Приклад 482.

55 HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$ : 818,2653; знайдено 410,1394 (M+2H).

Приклад 483 (2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-{[2-(3-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Стадія А:



1,30 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8i) (2,0 ммоль), 0,94 г (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9aa) (6,0 ммоль) і 1,57 г PPh<sub>3</sub> (6,0 ммоль) розчинили в 40 мл сухого толуолу, потім додали 1,38 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (6,0 ммоль). Суміш повторно перемішували при 50 °С в атмосфері азоту. При необхідності, додавання (2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метанолу (Приготування 9aa) (6,0 ммоль), PPh<sub>3</sub> (6,0 ммоль) і ди-трет-бутилазодикарбоксилат (6,0 ммоль) можна повторити. Коли не спостерігалось подальшого перетворення леткої речовини випарили і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 787,2498; знайдено 787,2464 (M+H).

Стадія В:

0,572 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату (0,44 ммоль), 0,179 г (3-метил-4-піридил)боронової кислоти (1,31 ммоль), 0,25 г міді(I) тіофен-2-карбоксилату (1,31 ммоль) і 51 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> розчинили в 5 мл сухого ТГФ, нагрітого в атмосфері азоту при 70 °С. При необхідності, додавання реагентів повторювали. Коли не спостерігалось подальшого перетворення, леткі речовини випарили і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

Стадія С:

Продукт Стадії В розчинили в 5 мл діоксану і води 1:1 і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 483.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 803,2657; знайдено 402,6401 (M+2H).

Приклад 484 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(2-метоксіетил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і [2-(2-метоксіетил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bl) як відповідний спирт, отримали Приклад 484.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 770,2653; знайдено 386,1410 (M+2H).

Приклад 485 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і (2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)метанол (Приготування 9ag) як відповідний спирт, отримали Приклад 485.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 797,2762; знайдено 399,6446 (M+2H).

Приклад 486 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2-метоксіпіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і (2-метоксіпіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 486.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 742,2340; знайдено 743,2424 (M+H).

Приклад 487 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і [2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ai) як відповідний спирт, отримали Приклад 487.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 810,2214; знайдено 811,2323 (M+H).

Приклад 488 (2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і (1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dt) як відповідний спирт, отримали Приклад 488.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{45}ClN_6O_5S$ : 756,2861; знайдено 379,1485 (M+2H).

Приклад 489 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанол (Приготування 9du) як відповідний спирт, отримали Приклад 489.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{38}ClF_3N_6O_5S$ : 782,2265; знайдено 783,2353 (M+H).

Приклад 490 (2R)-3-{2-[[[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XIVa) і (1-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dd) як відповідний спирт, отримали Приклад 490.

HRMS: розраховано для  $C_{40}H_{45}ClN_6O_5S$ : 756,2861; знайдено 757,2953 (M+H).

Приклад 491 (2S)-3-(1-бензофуран-4-іл)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

0,137 г етил-(2S)-3-(бензофуран-4-іл)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ін-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноату (Приготування 20b) (0,25 ммоль), 0,072 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,5 ммоль) і 0,166 г  $PPh_3$  (0,5 ммоль) розчинили в 4 мл сухого толуолу і додали 0,115 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,5 ммоль) і суміш нагрівали при 50 °С. При необхідності, додавання реагентів можна повторити. Коли не спостерігалось подальшого перетворення леткої речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в 10 мл діоксану-води 1:1 і додали 0,200 г  $LiOH \times H_2O$  (5,88 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 491.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{33}ClN_4O_5S$ : 644,1860; знайдено 645,1934 (M+H).

Приклад 492 (2R)-3-(1-бензофуран-4-іл)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

0,137 г етил-(2R)-3-(бензофуран-4-іл)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ін-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноату (Приготування 20a) (0,25 ммоль), 0,072 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,5 ммоль) і 0,166 г  $PPh_3$  (0,5 ммоль) розчинили в 4 мл сухого толуолу і додали 0,115 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,5 ммоль) і суміш нагрівали при 50 °С. При необхідності, додавання реагентів можна повторити. Коли не спостерігалось подальшого перетворення леткої речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в 10 мл діоксану-води 1:1 і додали 0,200 г  $LiOH \times H_2O$  (5,88 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 492.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{33}ClN_4O_5S$ : 644,1860; знайдено 645,1935 (M+H).

Загальна методика (XVa)

Стадія А:

1 екв. метил-(2R)-2-[6-бром-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 22), 2,5 екв. відповідного складного боронового ефіру або боронової кислоти і 2,5 екв.  $Cs_2CO_3$  розчинили в суміші ТГФ-води (4:1) (12,5 мл/ммоль Приготування 22), а потім додали 0,1 екв  $Pd(dppf)Cl_2$ . Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при

зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Стадія В:

1 екв. продукту Стадії А, 2 екв. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу і 2 екв.  $\text{PPh}_3$  розчинили в сухому толуолі (5 мл/ммоль продукту Стадії А), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

10 Стадія С:

Продукт Стадії В розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль продукту Стадії В) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Загальна методика (XVb)

Стадія А:

1 екв. похідної фенолу, 2 екв. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (5 мл/ммоль) фенолу, потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

25 Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль продукту Стадії А) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Приклад 493 (2R)-2-[(6-[(1Z)-бут-1-ен-1-іл]-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

35 8,45 г 4-хлор-5,6-дйодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1b) (20 ммоль), 5,41 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-феніл-пропаноату (Приготування 3ag) (30 ммоль) і 13,03 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (40 ммоль) помістили в колбу. Додали 20 мл  $\text{DMCO}$  і суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, рН довели до 5 за допомогою 2М  $\text{HCl}$ , а потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання метил-(2R)-2-(5,6-дйодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,49 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 5,78 (дд, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,50-3,35 (м, 2H).

45 Стадія В:

230 мг метил-(2R)-2-(5,6-дйодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату (0,4 ммоль), 14 мг  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  (0,02 ммоль) і 4 мг  $\text{CuI}$  (0,02 ммоль) розчинили в 3 мл  $\text{DIPA}$ , потім бут-1-ін барботували через реакційну суміш, яку перемішували при  $30^\circ\text{C}$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання метил-(2R)-2-(6-бут-1-ініл-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,52 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,49-3,35 (м, 2H), 2,54 (кв, 2H), 1,31 (т, 3H).

55 Стадія С:

189 мг метил-(2R)-2-(6-бут-1-ініл-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату (0,383 ммоль) і 155 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (0,6 ммоль) розчинили в 3 мл 2-метил-тетрагідрофурану, додали 600 мкл тетрабутил-гідроксиду амонію (1 М у воді, 0,6 ммоль). Потім додали 27 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,038 ммоль) і реакційну суміш нагрівали в атмосфері азоту при  $110^\circ\text{C}$  в мікрохвильовому реакторі

доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім реакційну суміш розбавили дихлорметаном і насиченим сольовим розчином, рН довели до 5 за допомогою 2 М НСІ і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як метил-(2R)-2-[6-бут-1-ініл-(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат.

МС: (M+H) = 507,0.

Стадія D:

50 мг метил-(2R)-2-[6-бут-1-ініл-(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (0,1 ммоль) і 2 мг Pd/BaCO<sub>3</sub> (5 м/м%) (0,001 ммоль) розчинили в 10 мл метанолу. Потім додали 2,5 мл H<sub>2</sub> і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN для отримання метил-(2R)-2-[6-[(1Z)-бут-1-еніл]-(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,35 (ушир. с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,65 (м, 2H), 6,31 (дт, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,44 (дд, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,95 (дд, 1H), 2,65 (дд, 1H), 2,16 (д, 2H), 2,00 (с, 3H), 0,96 (т, 3H). HRMS: (M+H) = 509,1324.

Стадія E:

20 мг метил-(2R)-2-[6-[(1Z)-бут-1-еніл]-(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (0,039 ммоль), 12 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,08 ммоль) і 26 мг трифенілфосфіну (0,08 ммоль) розчинили в 3 мл сухого толуолу, а потім додали 18 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,08 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія F:

Продукт Стадії E розчинили в 1 мл діоксану-води (1:1) і додали 17 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (0,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М НСІ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску, і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 493.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 620,2224; знайдено (M+H).

Приклад 494 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-метилпропіл-1-ен-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпропіл-1-еніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 494.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 620,2224; знайдено 621,2287 (M+H).

Приклад 495 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-метилтіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метил-2-тієніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 495.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 662,1788; знайдено 663,1884 (M+H).

Приклад 496 (2R)-2-[[6-(1-бензофуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-(бензофуран-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 496.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 682,2017; знайдено 683,2084 (M+H).

Приклад 497 (2R)-2-[[6-(1-бензотіофен-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-(бензотіофен-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 497.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 698,1788; знайдено 699,1879 (M+H).

Приклад 498 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-(4-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 498.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{34}ClFN_4O_4S$ : 660,1973; знайдено 661,2042 (M+H).

Приклад 499 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-метилфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метил-2-фурил)-1,3,2-діоксaborолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 499.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$ : 646,2017; знайдено 647,2091 (M+H).

Приклад 500 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-метилтіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метил-2-тієніл)-1,3,2-діоксaborолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 500.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$ : 662,1788; знайдено 663,1874 (M+H).

Приклад 501 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-хлоротіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і (5-хлор-2-тієніл)боронову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 501.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O_4S_2$ : 682,1242; знайдено 683,1308 (M+H).

Приклад 502 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-феніл-1,3,2-діоксaborолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 502.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{35}ClN_4O_4S$ : 642,2068; знайдено 643,2135 (M+H).

Приклад 503 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-пірол як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 503.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{36}ClN_5O_4S$ : 645,2177; знайдено 646,2222 (M+H).

Приклад 504 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 504.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$ : 632,186; знайдено 633,1939 (M+H).

Приклад 505 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-тієнілборонову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 505.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{33}ClN_4O_4S_2$ : 648,1632; знайдено 649,172 (M+H).

Приклад 506 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-піразол як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 506.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$ : 646,2129; знайдено 647,2195 (M+H).

Приклад 507 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(піридин-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 507.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{34}ClN_5O_4S$ : 643,202; знайдено 644,2089 (M+H).

Приклад 508 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(1-метил-1H-піразол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-піразол як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 508.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$ : 646,2129; знайдено 647,222 (M+H).

Приклад 509 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-(3-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 509.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$ : 632,186; знайдено 633,196 (M+H).

Приклад 510 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(тіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-тієніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 510.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{33}ClN_4O_4S_2$ : 648,1632; знайдено 649,1711 (M+H).

Приклад 511 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-метилтіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-3-тієніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 511.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$ : 662,1788; знайдено 663,1864 (M+H).

Приклад 512 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(1,3-тіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-тіазол як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 512.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{32}ClN_5O_4S_2$ : 649,1584; знайдено 650,1654 (M+H).

Приклад 513 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 513.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$ : 646,2129; знайдено 647,2199 (M+H).

Приклад 514 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-метилтіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

531 мг 4-бром-2-метил-тіофену (3,0 ммоль), 813 мг 2-(5,5-диметил-1,3,2-діоксаборінан-2-іл)-5,5-диметил-1,3,2-діоксаборінану (3,6 ммоль) і 883 мг KOAc (9,0 ммоль) розчинили у 15 мл 1,4-діоксану, потім додали 219 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,3 ммоль). Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 120 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання 5,5-диметил-2-(5-метил-3-тієніл)-1,3,2-діоксаборінану.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,59 (д, 1H), 7,00 (дд, 1H), 3,73 (с, 4H), 2,49 (д, 3H), 1,02 (с, 6H).

Стадія В:

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 5,5-диметил-2-(5-метил-3-тієніл)-1,3,2-діоксаборінан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 514.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$ : 662,1788; знайдено 663,1884 (M+H).

Приклад 515 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-тіазол як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 515.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$ : 663,1741; знайдено 664,1823 (M+H).

Приклад 516 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-метилтіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метил-3-тієніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 516.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$ : 662,1788; знайдено 663,1863 (M+H).

Приклад 517 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-метилтіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVa) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-2-тієніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідний бороновий ефір, отримали Приклад 517.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$ : 662,1788; знайдено 663,1882 (M+H).

Приклад 518 (2R)-2-[[[(6-бром-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

180 мг метил-(2R)-2-[6-бром-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 22) (0,335 ммоль), 96 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,672 ммоль) і 177 мг PPh<sub>3</sub> (0,672 ммоль) розчинили в 6 мл сухого толуолу, а потім додали 145 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,672 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в 5 мл метанолу і додали 50 мг NaOH (1,25 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 518.

HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 644,086; знайдено 645,0942 (M+H).

Приклад 519 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

8,45 г 4-хлор-5,6-дйодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1b) (20 ммоль), 5,41 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-фенілпропаноату (Приготування 3aг) (30 ммоль) і 13,03 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 ммоль) помістили в колбу. Додали 20 мл ДМСО і суміш перемішували при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили водою, рН довели до 5 за допомогою 2М HCl, а потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання метил-(2R)-2-(5,6-дйодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноату.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,49 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 5,78 (дд, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,50-3,35 (м, 2H).

Стадія В:

1,132 г метил-(2R)-2-(5,6-дйодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноату (2 ммоль), 70 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0,1 ммоль) і 38 мг CuI (0,2 ммоль) розчинили у 10 мл DIPA, потім пропін барботували через реакційну суміш, яку перемішували при 45 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання метил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноату.

МС: (M+H) = 479,0.

Стадія С:

469 мг метил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-фенілпропаноату (0,98 ммоль) і 537 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (2,0 ммоль) розчинили у 10 мл 1,4-діоксану, а потім 815 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 ммоль) розчинили у 2 мл води з подальшим додаванням 71 мг AtaPhos (0,1 ммоль) і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Після розведення дихлорметаном і сольовим розчином рН довели до 5 за допомогою 2 М HCl, і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноат.

МС: (M+H) = 493,0.

Стадія D:

360 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропаноату (0,73 ммоль), 211 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (1,46 ммоль) і 487 мг трифенілфосфіну (1,46 ммоль) розчинили в 5 мл сухого толуолу, а потім додали 336 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,46 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія Е:

Продукт Стадії D розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 519.

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 604,1911; знайдено 605,2 (M+H).

Приклад 520 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(циклопропілетиніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

1,132 г метил-(2R)-2-(5,6-дйодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-феніл-пропаноату (отриманого на Стадії А Прикладу 519, 2 ммоль), 152 мг етинілциклопропану (2,3 ммоль), 70 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0,1 ммоль) і 38 мг CuI (0,2 ммоль) розчинили в 4 мл DIPA і суміш перемішували в атмосфері азоту при 40 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання метил-(2R)-2-[6-(2-циклопропілетиніл)-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату.

МС: (M+H) = 505,0.

Стадія В:

968 мг метил-(2R)-2-[6-(2-циклопропілетиніл)-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (1,92 ммоль) і 670 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (2,5 ммоль) розчинили у 8 мл 2-метил-тетрагідрофурану і додали 2,5 мл гідроксиду тетрабутиламонію (1М у воді, 2,5 ммоль) з наступним додаванням 68 мг AtaPhos (0,096 ммоль). Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і насиченим сольовим розчином, рН довели до 5 за допомогою 2 М HCl, і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску. Діастереоізомери виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, збрали як метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-(2-циклопропілетиніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат.

МС: (M+H) = 519,0.

Стадія С:

156 мг метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(2-хлор-4-гідрокси-3-метилфеніл)-6-(2-циклопропілетиніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (0,3 ммоль), 87 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,6 ммоль) і 158 мг трифенілфосфіну (0,6 ммоль) розчинили в 3 мл сухого толуолу, а потім додали 138 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,6 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія D:

Продукт Стадії С розчинили в 5 мл метанолу і додали 200 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (4,76 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували ДХМ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 520.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 630,2068; знайдено 631,2096 (M+H).

Приклад 521 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-ціанотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

935 мг [2-хлор-4-(4-хлортієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-3-метилфенокси]-триізопропілсилану (Приготування 23а) (2,0 ммоль) розчинили у 20 мл сухого ТГФ, потім охолодили до -78 °C в атмосфері аргону. Додали 1,2 мл диізопропіламіді літію (2,4 ммоль, 2 М в ТГФ, EtPh, гексани) і суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Потім додали 471 мг р-толілсульфонілформонітрилу (2,6 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додали насичений водний NH<sub>4</sub>Cl, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання 4-хлор-5-(3-хлор-2-метил-4-триізопропілсілілокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,16 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,42-1,30 (м, 3H), 1,10 (дд, 18H).

Стадія В:

380 мг 4-хлор-5-(3-хлор-2-метил-4-триізопропілсілілокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу (0,77 ммоль) розчинили в 7 мл <sup>1</sup>PrOH, 166 мг метил-(2R)-2-гідрокси-3-феніл-



пропаноату (Приготування 3аg) (0,92 ммоль) і додали 753 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,31 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, pH суміші довели до 4 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$ , і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при  
5 зниженому тиску, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Стадія С:

Продукт Стадії В розчинили в 10 мл ТГФ, додали 0,8 мл TBAF (1М в ТГФ) (0,8 ммоль) і суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш  
10 розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали для отримання метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-ціано-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату.

15 MS: (M+H) = 480,0.

Стадія D:

Використовуючи Загальну методику (XVb) і метил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-ціано-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат як відповідний фенол, отримали Приклад 521.

20 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 591,1707; знайдено 592,1786 (M+H).

Приклад 522 (2R)-2-[(6-ацетил-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія A:

935 мг [2-хлор-4-(4-хлортієно[2,3-d]піримідин-5-іл)-3-метилфенокси]-триізопропілсилану (Приготування 23а) (2,0 ммоль) розчинили у 20 мл сухого ТГФ і потім охолодили до -78 °C в атмосфері аргону. Додали 1,2 мл діізопропіламідю літію (2,4 ммоль, 2 М в ТГФ, EtPh, гексани) і суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Потім додали оцтовий ангідрид (2,6 ммоль) 265 мг і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додали насичений  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над  
30  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 1-[4-хлор-5-(3-хлор-2-метил-4-триізопропілсілілокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-6-іл]етанону.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,94 (с, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 2,17 (с, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,44-1,32 (м, 3H), 1,17 (д, 18H).

35 Стадія B:

278 мг 1-[4-хлор-5-(3-хлор-2-метил-4-триізопропілсілілокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-6-іл]етанону (0,55 ммоль) розчинили в 5 мл  $\text{PrOH}$ , 118 мг метил-(2R)-2-гідрокси-3-феніл-пропаноату (Приготування 3аg) (0,65 ммоль) і додали 538 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,65 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, pH суміші довели до 4 за допомогою 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Стадія C:

45 Продукт Стадії В розчинили в 10 мл ТГФ, додали 6 мл TBAF (1М в ТГФ) (0,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили етилацетатом, промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.  
50 Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали для отримання метил-(2R)-2-[6-ацетил-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10,44 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,20 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,82 (м, 2H), 5,46 (дд, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,87 (дд, 1H), 2,64 (дд, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,07 (д, 3H), 0,91 (д, 3H). HRMS: (M+H) = 525,1244.

55 Стадія D:

Використовуючи Загальну методику (XVb) і метил-(2R)-2-[6-ацетил-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноат як відповідний фенол, отримали Приклад 522.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 608,186; знайдено 609,194 (M+H).

60 Загальна методика (XVI)

## Стадія А:

2,5 екв. відповідної боронової кислоти розчинили в сухому діоксані (5 мл/ммоль Приготування 25), а потім додали 2,5 екв пінаколу і сухого кислотного Amberlyst (100 мг/ммоль боронової кислоти), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім суміш фільтрували (за наявності відповідного складного боронового ефіру, його розчинили в діоксані (5 мл/ммоль Приготування 25), і цей розчин використовували замість фільтрату). 1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 25), 0,1 екв. PdCl<sub>2</sub> × dpfpf, 2,5 екв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і воду (2,5 мл/ммоль) додали до фільтрату і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів.

## Стадія В:

1 екв. продукту, отриманого на Стадії А, 2 екв. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для продукту Стадії А), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

## Стадія С:

Продукт стадії В розчинили в діоксані-воді (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 523 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3,4,5-трифторфеніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 523.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 726,1891; знайдено 727,1963 (M+H).

Приклад 524 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3,4-дифтор-5-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 524.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 738,2090; знайдено 739,2158 (M+H).

Приклад 525 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2,3,4,5-тетрафторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(2,3,4,5-тетрафторфеніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 525.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 744,1796; знайдено 745,1873 (M+H).

Приклад 526 (2R)-2-[[6-(3-хлор-5-фторфеніл)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-хлор-5-фтор-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 526.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 724,1689; знайдено 725,1766 (M+H).

Приклад 527 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(3,5-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3,5-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 527.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 708,1985; знайдено 709,2054 (M+H).

Приклад 528 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(3-фтор-5-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-фтор-5-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 528.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$ : 720,2185; знайдено 721,2259 (M+H).

Приклад 529 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-метилфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метил-2-фурил)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 529.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$ : 676,2122; знайдено 677,2239 (M+H).

Приклад 530 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(тієно[3,2-b]тіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

982 мг тієно[3,2-b]тіофену (7,0 ммоль) розчинили в 40 мл сухого ТГФ і охолодили до -78 °С в атмосфері аргону. Додали 11,2 мл <sup>n</sup>BuLi (7,0 ммоль, 1,6 М в гексані) і суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім додали 1,6 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (7,7 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, потім її гасили насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl, і потім екстрагували ТГФ, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 4,4,5,5-тетраметил-2-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл-1,3,2-діоксаборолану.

МС (EI, 70 eV) m/z (відносна інтенсивність %, [іонів]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M<sup>+</sup>]).

Стадія В:

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-тієно[3,2-b]тіофен-2-іл-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 530.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{35}ClN_4O_5S_3$ : 734,1458; знайдено 735,1553 (M+H).

Приклад 531 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 531.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$ : 758,1953; знайдено 759,2031 (M+H).

Приклад 532 (2R)-2-[[6-(3-хлор-4-фторфеніл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 532.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$ : 724,1689; знайдено 725,1761 (M+H).

Приклад 533 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3,4-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 533.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$ : 708,1985; знайдено 709,2055 (M+H).

Приклад 534 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 534.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{36}ClFN_4O_6S$ : 706,2028; знайдено 707,2087 (M+H).

Приклад 535 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-[4-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 535.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_6S$ : 788,2058; знайдено 789,2125 (M+H).

Приклад 536 (2R)-2-[[6-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-хлор-2,4-дифтор-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 536.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_4O_5S$ : 742,1595; знайдено 743,1645 (M+H).

Приклад 537 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2,3,4-трифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота  
Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(2,3,4-трифторфеніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 537.

5 HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 726,1891; знайдено 727,1963 (M+H).

Приклад 538 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(p-толіл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 538.

10 HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 686,2330; знайдено 687,2405 (M+H).

Приклад 539 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(4-хлорфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 539.

15 HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 706,1783; знайдено 707,1865 (M+H).

Приклад 540 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(2,4-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 540.

20 HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 708,1985; знайдено 709,2055 (M+H).

Приклад 541 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-метилфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метил-2-фурил)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 541.

25 HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 676,2122; знайдено 677,2198 (M+H).

Приклад 542 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[5-(диметоксиметил)фуран-2-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Стадію А і Стадію В Загальної методики (XVI) і (5-форміл-2-фурил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали етил-(2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-форміл-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат. Його розчинили в метанолі-воді (9:1), що містить 5 м/м % NaOH (10 екв.) і суміш перемішували при 50 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою і рН довели до 6 шляхом додавання 2М розчину HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 542.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 736,2334; знайдено 737,2416 (M+H).

40 Приклад 543 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-етилфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(5-етил-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 543.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 690,2279; знайдено 691,2343 (M+H).

45 Приклад 544 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-метоксифуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(5-метокси-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 544.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 692,2071; знайдено 693,2122 (M+H).

50 Приклад 545 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-нітрофеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-нітрофеніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 545.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 717,2024; знайдено 718,2101 (M+H).

55 Приклад 546 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(m-толіл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 546.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 686,2330; знайдено 687,2401 (M+H).

Приклад 547 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-етинілфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і триметил-[2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етиніл]силан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали

5 Приклад 547.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 696,2173; знайдено 697,2234 (M+H).

Приклад 548 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-ціанофеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 548.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 697,2126; знайдено 698,2188 (M+H).

Приклад 549 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(трифторметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-(трифторметил)феніл]-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 549.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 740,2047; знайдено 741,2125 (M+H).

Приклад 550 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-хлорфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 550.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 706,1783; знайдено 707,1860 (M+H).

Приклад 551 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 551.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 690,2079; знайдено 691,2152 (M+H).

Приклад 552 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(диметиламіно)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і N,N-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 552.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 715,2595; знайдено 716,2681 (M+H).

Приклад 553 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 553.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 688,2122; знайдено 689,2204 (M+H).

Приклад 554 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 554.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 702,2279; знайдено 703,2358 (M+H).

Приклад 555 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(трифторметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-(трифторметокси)феніл]-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 555.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 756,1996; знайдено 757,2067 (M+H).

Приклад 556 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(4-фторфенокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-[3-(4-фторфенокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 556.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 782,2341; знайдено 783,2412 (M+H).

Приклад 557 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-етоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-етоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 557.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 716,2435; знайдено 717,2505 (M+H).

Приклад 558 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(метилсульфаніл)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилсульфанілфеніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 558.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S_2$ : 718,2050; знайдено 719,2113 (M+H).

Приклад 559 (2R)-2-[[6-(3-хлор-2-фторфеніл)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

5 Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(3-хлор-2-фтор-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 559.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$ : 724,1689; знайдено 725,1765 (M+H).

Приклад 560 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(2,3-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 560.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$ : 708,1985; знайдено 709,2052 (M+H).

Приклад 561 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2-фтор-3-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

15 Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(2-фтор-3-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 561.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$ : 720,2185; знайдено 721,2281 (M+H).

Приклад 562 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-[2-фтор-3-(трифторметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

20 Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-[2-фтор-3-(трифторметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 562.

HRMS: розраховано для  $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_6S$ : 774,1902; знайдено 775,1974 (M+H).

25 Приклад 563 (2R)-2-[[6-(1-бензофуран-4-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(бензофуран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 563.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S$ : 712,2122; знайдено 713,2193 (M+H).

30 Приклад 564 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-феніл-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 564.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{37}ClN_4O_5S$ : 672,2173; знайдено 673,2258 (M+H).

35 Приклад 565 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2-хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(2-хлорфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 565.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$ : 706,1783; знайдено 707,1860 (M+H).

40 Приклад 566 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(2-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 566.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$ : 690,2079; знайдено 691,2169 (M+H).

45 Приклад 567 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(піридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 567.

HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{36}ClN_5O_5S$ : 673,2126; знайдено 674,2205 (M+H).

50 Приклад 568 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(тіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-тієніл)-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 568.

HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S_2$ : 678,1737; знайдено 679,1808 (M+H).

55 Приклад 569 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(1,3-оксазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-оксазол як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 569.

HRMS: розраховано для  $C_{33}H_{34}ClN_5O_6S$ : 663,1918; знайдено 664,1997 (M+H).

Приклад 570 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-хлоротіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVI) і 2-(5-хлор-3-тієніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 570.

5 HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 712,1348; знайдено 713,1423 (M+H).

Приклад 571 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(тієно[3,2-b]тіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

10 782 мг 3-бромтієно[3,2-b]тіофену (3,6 ммоль), 3,626 г 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (14 ммоль), 0,783 г PdCl<sub>2</sub> × dppf (1,07 ммоль) і 2,102 г KOAC (21,4 ммоль) розчинили в 4 мл діоксану. Суміш нагрівали до 60 °C і перемішували в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAC як елюентів для отримання 4,4,5,5-тетраметил-2-тієно[3,2-b]тіофен-3-іл-1,3,2-діоксаборолану.

<sup>1</sup>HЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,11 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 1,32 (с, 12H). HRMS: розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 266,0607, знайдено: 267,0682 (M+H).

Стадія В:

20 Використовуючи Загальну методику (XVI) і 4,4,5,5-тетраметил-2-тієно[3,2-b]тіофен-3-іл-1,3,2-діоксаборолан як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 571.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>: 734,1458; знайдено 735,1531 (M+H).

Приклад 572 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

25 Використовуючи Стадію В і Стадію С Загальної методики (XVI) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ініл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (Приготування 6I) як фенольну похідну, отримали Приклад 572.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 634,2017; знайдено 635,2082 (M+H).

30 Приклад 573 (2R)-2-[[[6-(бут-1-ін-1-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

35 625 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 25) (1,0 ммоль), 35 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,05 ммоль) і 19 мг CuI (0,1 ммоль) розчинили в 4 мл DIPA, потім бут-1-ін барботували через реакційну суміш, яку перемішували при 50 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[6-бут-1-ініл-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат.

40 Стадія В:

Використовуючи Стадію В і Стадію С Загальної методики (XVI) і етил-(2R)-2-[6-бут-1-ініл-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат як фенольну похідну, отримали Приклад 573.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 648,2173; знайдено 649,2251 (M+H).

45 Приклад 574 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(диметилкарбамоїл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

і

Приклад 575 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(диметилкарбамоїл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

50 Стадія А:

2,195 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 12) (5,02 ммоль) розчинили в 50 мл сухого ТГФ і потім охолодили до -78 °C в атмосфері аргону. Додали 5,2 мл диізопропіламіду літію (10,4 ммоль, 2 М в ТГФ, EtPh, гексані) і суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Потім додали 5,00 г сухого льоду і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, і перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш гасили насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

Стадія В:

1,444 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (3,0 ммоль), 444 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (2,0 ммоль) і 987 мг карбонату цезію (9,0 ммоль) перемішували у 30 мл сухого трет-бутанолу при 70 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином, нейтралізували 2 М НСІ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання 5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-4-[[2R)-1-етокси-3-(2-метоксифеніл)-1-оксопропан-2-іл]окси]тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

Стадія С:

669 мг 5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-4-[[2R)-1-етокси-3-(2-метоксифеніл)-1-оксопропан-2-іл]окси]тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (1,0 ммоль), 1 мл диметиламіну (2 ммоль, 2 М в ТГФ) і DIPPA розчинили в 5 мл сухого ДХМ, потім додали 520 мг РубОР (1,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(диметилкарбамоїл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

Стадія D:

Етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(диметилкарбамоїл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату гідролізували відповідно до Стадії С Загальної методики (XVI). Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 574. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 667,2231; знайдено 668,2287 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 575. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 667,2231; знайдено 668,2280 (M+H).

Приклад 576 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(1,1-дифторетил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

4,22 г 4-хлор-5,6-дйодо-тієно[2,3-d]піримідин (Приготування 1b) (10,0 ммоль) розчинили в 160 мл сухого ТГФ, охолодили до -78 °С в атмосфері аргону. Додали 5 мл хлориду етилмагнію (2 М в ТГФ) (10,0 ммоль) і суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин. Потім додали 1,321 г ацетальдегіду (30,0 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Додали насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання 1-(4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-6-іл)етанолу.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,89 (с, 1H), 6,38 (д, 1H), 5,15 (м, 1H), 1,44 (д, 3H).

Стадія В:

2,1 г 1-(4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-6-іл)етанолу (6,17 ммоль) розчинили в 100 мл дихлорметану, потім охолоджували до 0 °С в атмосфері аргону. Потім додали 2,75 г періодату Деса-Мартіна (6,47 ммоль) і перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ як елюенту для отримання 1-(4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-6-іл)етанолу.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,04 (с, 1H), 2,80 (с, 3H).

Стадія С:

1,02 г 1-(4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-6-іл)етанолу (3,01 ммоль) розчинили у 25 мл дихлорметану, потім додали 3,22 г DAST (20,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану як елюенту для отримання 4-хлор-6-(1,1-дифторетил)-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,02 (с, 1H), 2,22 (т, 3H).

Стадія D:

880 мг 4-хлор-6-(1,1-дифторетил)-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (2,44 ммоль), 821 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (3,66 ммоль) і 1,59 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,88 ммоль) перемішували при 50 °С в 2,5 мл  $\text{DMSO}$ , доти, доки не спостерігалось припинення



подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином, потім її екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[6-(1,1-дифторетил)-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,70 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,25 (тд, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,88 (т, 1H), 5,69 (дд, 1H), 4,10 (д, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,41 (дд, 1H), 3,26 (дд, 1H), 2,20 (т, 3H), 1,09 (т, 3H).

Стадія E:

920 мг етил-(2R)-2-[6-(1,1-дифторетил)-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (1,68 ммоль) і 676 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (2,52 ммоль) розчинили в 7 мл 2-Ме-ТГФ, потім додали 2,52 мл гідроксиду тетрабутиламонію (2,52 ммоль, 1 М у воді) і 119 мг AtaPhos (0,168 ммоль) і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(1,1-дифторетил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату як суміші діастереоізомерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,34 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,20 (тд, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,81 (т, 1H), 6,55 (дд, 1H), 5,42 (дд, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,87 (дд, 1H), 2,46 (дд, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,72 (т, 3H), 1,00 (т, 3H).

Стадія F:

100 мг етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(1,1-дифторетил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (0,178 ммоль), 51 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,355 ммоль) і 534 мг трифенілфосфіну (0,534 ммоль) розчинили в 4 мл сухого толуолу, а потім додали 123 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,534 ммоль). Суміш перемішували при 45 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc та метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(1,1-дифторетил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

Стадія G:

Проміжну сполуку, отриману на стадії F, розчинили у 3 мл метанолу і додали 100 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (2,38 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 576.

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 660,1985; знайдено 661,2059 (M+H).

Приклад 577 (2R)-2-[[6-(5-бромфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

1,326 г (2R)-2-[[6-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 209) (2 ммоль) розчинили у 20 мл хлороформу, потім додали 534 мг NBS (3 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою і рН довели до 6 шляхом додавання 2М розчину HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 577.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 740,1071; знайдено 741,1165 (M+H).

Приклад 578 (2R)-2-[[6-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-етинілфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

52 мг (2R)-2-[[6-(5-бромфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 577) (0,07 ммоль), 96 мг бутил-диметил-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-

іл)етиніл]силану (0,36 ммоль), 120 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,36 ммоль) і 6 мг  $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$  (0,008 ммоль) розчинили в суміші 0,80 мл діоксану і 0,20 мл води. Реакційну суміш перемішували при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакцію гасили при кімнатній температурі водою і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 0,50 мл ТГФ, потім додали 50 мкл TBAF (1 М в ТГФ) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 578.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 686,1966; знайдено 687,2039 (M+H).

Приклад 579 (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-ціанофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

250 мг етил-(2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 25) (0,40 ммоль), 315 мг  $\text{PPh}_3$  (1,20 ммоль), 276 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,20 ммоль) і 173 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (1,20 ммоль) розчинили в 10 мл сухого толуолу і реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. Отриманий продукт гідролізували в 3 мл метанолу-води (9:1), що містить NaOH (5 м/м %) при кімнатній температурі. Суміш розбавили водою, рН довели до 6 шляхом додавання 2 М розчину HCl, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ для отримання (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти.

Стадія В:

72 мг (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (0,10 ммоль), 66 мг 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фуран-2-карбонітрилу (0,30 ммоль), 18 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,025 ммоль) і 98 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,30 ммоль) розчинили у суміші 0,75 мл ТГФ і 0,25 мл води, і нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Неочищену реакційну суміш розбавили водою і рН довели до 6 шляхом додавання 2N розчину HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 579.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 687,1918; знайдено 688,2001 (M+H).

Приклад 580 (2R)-2-[[6-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[5-(метоксикарбоноїмідоїл)фуран-2-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

222 мг (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-ціанофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 579) (0,032 ммоль) гідролізували в 3 мл метанолу-води (9:1), що містить NaOH (5 м/м %) при кімнатній температурі. Після випарювання летких речовин при зниженому тиску багатокомпонентну суміш очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 580 як одного з продуктів.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$ : 719,2180; знайдено 360,6152 (M+2H).

Приклад 581 (2R)-2-[[6-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-ціанофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Гідроліз (2R)-2-[[5-(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-ціанофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 579) проводили, як описано у Прикладі 580. Приклад 581 отримали як один з продуктів багатокомпонентної суміші після подальшого відділення за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$ : 705,2024; знайдено 706,2105 (M+H).

Приклад 582 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-[5-(диметилкарбамоїл)фуран-2-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

5 984 мг 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 12) (2,25 ммоль) розчинили в 20 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолоджували до -78 °С. Додали 2,25 мл LDA (2 М в ТГФ, 4,5 ммоль) при -78 °С і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при цій температурі, а потім додали 9 мл хлор(триметил)станану (1 М в ТГФ, 9 ммоль) і перемішували протягом 20 хвилин при -78 °С, 10 потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Додали насичений водний NH<sub>4</sub>Cl і суміш екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 60 мл EtOAc і після додавання 40 мл насиченого водного розчину NaF суміш перемішували протягом ночі і фільтрували. Водну фазу екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні фази висушили над 15 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання [4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-6-іл]-триметил-станану.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,90 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 4,22 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,57 (ушир. с, 4H), 2,41 (ушир. с, 4H), 2,21 (ушир. с, 3H), 1,97 (с, 3H), 0,14 (с, 9H). HRMS: 20 розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OSSn: 600,0539; знайдено 601,0584 (M+H).

Стадія В:

1,91 г 5-бромфуран-2-карбонової кислоти (10 ммоль), 10 мл диметиламіну (2М в ТГФ, 20 ммоль), 5,42 г PyBOP (10,4 ммоль) і 3,5 мл DIPA (20 ммоль) розчинили в 20 мл сухого дихлорметану і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. ДХМ випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 5-бром-N,N-диметилфуран-2-карбоксаміду.

МС: (M+H)<sup>+</sup> = 218,2.

Стадія С:

30 400 мг [4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-6-іл]-триметил-станану (продукт Стадії А) (0,6 ммоль), 291 мг 5-бром-N,N-диметилфуран-2-карбоксаміду (продукт Стадії В) (1,3 ммоль), 12 мг Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,03 ммоль), 13 мг CuI (0,06 ммоль) і 20 мг Ph<sub>3</sub>As (0,06 ммоль) розчинили в 1 мл NMP і перемішували при 100 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили EtOAc і промили насиченим водним розчином NaF. Водну фазу екстрагували EtOAc і об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання 5-[4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-6-іл]-N,N-диметилфуран-2-карбоксаміду.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,97 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,13 (ушир. с, 3H), 2,97 (ушир. с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,57 (ушир. с, 4H), 2,35 (ушир. с, 4H), 2,17 (с, 3H), 2,06 (с, 3H). HRMS: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 573,1368; знайдено 574,1463 (M+H).

Стадія D:

45 0,255 г 5-[4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-6-іл]-N,N-диметилфуран-2-карбоксаміду (0,4 ммоль), 0,134 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (0,6 ммоль) і 0,391 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 ммоль) помістили в 100 мл колбу. Додали 35 мл пропан-2-олу і суміш перемішували при 50 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали 1 мл води і 0,336 г LiOH × H<sub>2</sub>O (8 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш розбавили водою; рН довели до 4-5 з використанням 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 20 мМ водного розчину 55 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів; діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 582.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 733,2337; знайдено 734,2450 (M+H).

Приклад 583 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-[5-(метоксикарбоніл)фуран-2-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Гідроліз (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-ціанофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 579) проводили, як описано у Прикладі 580. Приклад 583 отримали як один з продуктів багатокomпонентної суміші після подальшого виділення за допомогою обернено-фазової

хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S: 720,2021; знайдено 721,2104 (M+H).

Приклад 584 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-етенілфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

27 мг (2R)-2-[[6-(5-бромфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 577) (0,036 ммоль), 28 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (0,18 ммоль), 23 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,072 ммоль) і 3 мг AtaPhos (0,004 ммоль) розчинили у суміші 0,40 мл діоксану і 0,10 мл води. Реакційну суміш перемішували при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш гасили при кімнатній температурі водою і рН довели до 5 з використанням 2 М розчину HCl. Суміш екстрагували ДХМ і об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 584.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 688,2122; знайдено 689,2178 (M+H).

Приклад 585 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-циклопропілфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

283 мг (2R)-2-[[6-(5-бромфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота (Приклад 577) (0,38 ммоль), 0,70 мл 2-циклопропіл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (3,8 ммоль), 0,62 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ммоль) і 29 мг PdCl<sub>2</sub> × dppf (0,04 ммоль) розчинили у суміші 4 мл діоксану і 1 мл води. Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакцію гасили при кімнатній температурі водою і рН довели до 6 за допомогою 2 М розчину HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 585.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 702,2279; знайдено 703,2337 (M+H).

Приклад 586 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фенілфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

200 мг (2R)-2-[[6-(5-бромфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 577) (0,27 ммоль), 275 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-феніл-1,3,2-діоксаборолану (1,35 ммоль), 440 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 ммоль) і 19 мг AtaPhos (0,027 ммоль) розчинили у суміші 3 мл діоксану і 0,75 мл води. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 70 °C протягом 1 години. Реакцію гасили при кімнатній температурі водою і рН довели до 5 з використанням 2 М розчину HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 586.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 738,2279; знайдено 739,2358 (M+H).

Приклад 587 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(піридин-4-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

500 мг етил-(2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл}-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приготування 25) (0,80 ммоль), 630 мг PPh<sub>3</sub> (2,40 ммоль), 352 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (2,40 ммоль) і 346 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (2,40 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу, і реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти.

Стадія В:

445 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (0,59 ммоль), 264 мг 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (1,20 ммоль), 106 мг AtaPhos (0,15 ммоль) і 391 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,20 ммоль) розчинили у суміші 4,5 мл тетрагідрофурану і 4,5 мл води.

- 5 Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Неочищену реакційну суміш розбавили водою і рН довели до 6 шляхом додавання 2М розчину HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти.

Стадія С:

- 15 72 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (0,10 ммоль), 80 мг PPh<sub>3</sub> (0,30 ммоль), 70 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,30 ммоль) і 33 мг 4-піридилметанолу (0,30 ммоль) розчинили в 3 мл сухого толуолу, і реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. Отриманий продукт гідролізували в 3 мл метанолу-води (9:1), що містить NaOH (5 м/м %) при кімнатній температурі. Суміш розбавили водою і рН довели до 6 шляхом додавання 2М HCl. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 587.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 779,2544; знайдено 390,6339 (M+2H).

- Приклад 588 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-{3-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи ті ж самі методики, які описані у Прикладі 587, і замінивши 4-піридилметанол на 2-(морфолін-4-іл)етанол на Стадії С, отримали Приклад 588.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 801,2963; знайдено 401,6554 (M+2H).

- 35 Приклад 589 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[3-(2-метоксіетокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Використовуючи ті ж самі методики, які описані у Прикладі 587, і замінивши 4-піридилметанол на 2-метоксіетанол на Стадії С, отримали Приклад 589.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 746,2541; знайдено 747,26 (M+H).

- 40 Приклад 590 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-((2S або R)-тетрагідрофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

i

- 45 Приклад 591 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-((2R або S)-тетрагідрофуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

До розчину 565 мг Приготування 6е (1,00 ммоль) у 90 мл EtOH додали 1298 мг гідроксиду паладію на вуглєці (каталізатор Перлмана 20 % ваг.). Реакційну суміш продували азотом, а потім продували воднем і перемішували в атмосфері водню (10 бар) при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання діастереомерів етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-тетрагідрофуран-2-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти.

- 55 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) діастереомера, який елюється раніше: 10,26 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,18 (тд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,32 (дд, 1H), 5,35 (дд, 1H), 4,70 (т, 1H), 4,03-3,96 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,73 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,45 (дд, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,05 (т, 3H).

- 60 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) діастереомера, який елюється пізніше: 10,26 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,19 (тд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,77 (тд, 1H), 6,46 (дд, 1H), 5,36 (дд, 1H),

4,82 (т, 1H), 4,05-3,93 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (м, 1H), 2,85 (дд, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,00 (т, 3H).

Стадія В:

Використовуючи Стадію В і Стадію С Загальної методики (XVI), виходячи з діастереомеру, який елюється раніше, отриманого на Стадії А, отримали Приклад 590. HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$ : 666,2279; знайдено 667,2349 (M+H); Виходячи з діастереомеру, який елюється пізніше, отриманого на стадії А, отримали Приклад 591. HRMS: розраховано для  $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$ : 666,2279; знайдено 667,2315 (M+H).

Приклад 592 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

649 мг 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (2,0 ммоль), 538 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3ad) (2,4 ммоль) і 1,955 г карбонату цезію (6,0 ммоль) перемішували при 70 °C в 10 мл сухого трет-бутанолу доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш повторно охолодили до кімнатної температури, а потім додали 10 мл води, 947 мг 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5b) (2,4 ммоль) і 141 мг AtaPhos (0,2 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім додали сольовий розчин і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над  $MgSO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії С Загальної методики (XVI); діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 592.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$ : 624,2173; знайдено 625,2255 (M+H).

Приклад 593 (2S)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

649 мг 4-хлор-6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1d) (2,0 ммоль), 538 мг етил-(2S)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 3bi) (2,4 ммоль) і 1,955 г карбонату цезію (6,0 ммоль) перемішували при 70 °C в 10 мл сухого трет-бутанолу доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш повторно охолодили до кімнатної температури, а потім додали 10 мл води, 947 мг 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5b) (2,4 ммоль) і 141 мг AtaPhos (0,2 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім додали сольовий розчин і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2S)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії С Загальної методики (XVI); діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 592.

HRMS: розраховано для  $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$ : 624,2173; знайдено 625,2239 (M+H).

Загальна методика (XVIIa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фтор-3-гідрокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 28a), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (5 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $LiOH \times H_2O$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось

припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

5      Приклад 594 (2R)-2-[(5S)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Стадія А:

10      0,801 г LiCl (19 ммоль) нагрівали при 250 °С протягом 10 хвилин в атмосфері N<sub>2</sub>. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і у колбу завантажили 0,911 г Mg (38 ммоль) і 30 мл сухого ТГФ. Mg активували за допомогою 0,15 мл iBu<sub>2</sub>AlH (1М в ТГФ, 0,15 ммоль) протягом 10 хвилин, потім охолодили до 0 °С і додали 3,313 г 4-бром-1-фтор-2-(метоксиметил)бензолу (15 ммоль). Після 30 хвилин перемішування при 0 °С додали 4 мл 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (20 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через целіт, розбавили етилацетатом і промили насиченим водним розчином. NH<sub>4</sub>Cl. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 2-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану.

20      МС: (EI, 70 eV) m/z (відносна інтенсивність %, [іонів]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, [M<sup>+</sup>]).

Стадія В:

25      3,94 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 13) (7 ммоль), 2,11 г 2-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (8,4 ммоль), 4,56 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 ммоль) і 0,496 г AtaPhos (0,7 ммоль) помістили в 100 мл колбу. Додали 45 мл діоксану і 15 мл води, і суміш перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при 70 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску, і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідину.

МС: (M+H) = 575,2.

Стадія С:

35      2,615 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідину (4,5 ммоль), 1,61 г етил(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілокси)фенілпропаноат (Приготування 3ab-(R)) (5,5 ммоль) і 4,40 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,5 ммоль) помістили в 100 мл колбу. Додали 50 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 80 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, рН довели до 7 за допомогою 2М HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-(2-тетрагідропіран-2-ілокси)фенілпропаноату як суміші діастереоізомерів.

45      МС: (M+H) = 833,2.

Стадія D:

50      2,36 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-(2-тетрагідропіран-2-ілокси)фенілпропаноат (28,3 ммоль) розчинили в 15 мл етанолу, потім додали 20 мл 1,25М HCl в EtOH і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і реакційну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]-3-(2-гідрокси)фенілпропаноату як суміші діастереоізомерів.

55      МС: (M+H) = 749,2.

Стадія E:

0,375 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (0,5 ммоль), 0,21 г (2-метоксипіримідин-4-іл)метанолу (1,5 ммоль) і 0,393 г  $\text{PPh}_3$  (1,5 ммоль) розчинили в 10 мл сухого толуолу, а потім додали 0,345 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,5 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(метоксиметил)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату як суміші діастереомерів.

МС: (M+H) = 871,2.

Стадія F:

Продукт Стадії E розчинили в 10 мл діоксану і води (1:1) додали 0,21 г  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мм водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів. Діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 594.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$ : 842,2665; знайдено 422,1408 (M+2H).

Приклад 595 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

316 мг етил-(2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 28a) (0,375 ммоль) розчинили в 10 мл діоксану і води 1:1 і додали 157 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (3,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 M HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN і 25 mM водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  які елюентів для отримання Прикладу 595.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$ : 814,2352; знайдено 408,1254 (M+2H).

Приклад 596 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIa) і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 596.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{ClFN}_7\text{O}_8\text{S}$ : 927,3192; знайдено 464,6657 (M+2H).

Приклад 597 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фтор-3-(2-гідроксіетокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (X VIIa) і етиленгліколь як відповідний спирт, отримали Приклад 597.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$ : 858,2614; знайдено 430,1402 (M+2H).

Приклад 598 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-фтор-3-(2-метоксіетокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIa) і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 598.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$ : 872,277; знайдено 437,1468 (M+2H).

Приклад 599 (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипропіл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Стадія A:

3,754 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (10,0 ммоль), 1198 мг 3-метоксипроп-1-ін (17,1 ммоль), 702 мг  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  (1,0 ммоль), 288 мг CuI (2,0 ммоль) і 2,8 мл TEA (20 ммоль) розчинили в 50 мл ТГФ, і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з



використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання 5-бром-4-хлор-6- (3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідину.

<sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 9,04 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

Стадія В:

- 5 2,07 г 5-бром-4-хлор-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідину (6,517 ммоль), 2,11 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування Zab-(R)) (7,17 ммоль) і 6,58 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ммоль) помістили в колбу. Додали 70 мл трет-бутанолу і суміш перемішували в атмосфері азоту при 65 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані
- 10 органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску для отримання етил-(2R)-2-[5-бром-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату. Його використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

МС: (M+H) = 575,0.

Стадія С:

- 15 Продукт стадії В г 2,6 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) фенол (Приготування 5a) (9,68 ммоль) розчинили в 21 мл ТГФ, а потім 5,24 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,08 ммоль) розчинили в 7 мл води з подальшим додаванням 431 мг AtaPhos (0,61 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 65 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили дихлорметаном і сольовим розчином. Після
- 20 поділу фаз водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату як суміші діастереомерів.

- 25 МС: (M+H) = 637,2.

Стадія D:

- 2,765 г етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (4,34 ммоль), 1,3 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (9,0 ммоль) і 2,623 г трифенілфосфіну (10,0 ммоль) розчинили в
- 30 40 мл сухого толуолу, а потім додали 2,303 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (10,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання
- 35 етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату як суміші діастереомерів.

МС: (M+H) = 763,2.

Стадія E:

- 3,59 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (4,3 ммоль) і 458 мг Selcat Q6 розчинили в 50 мл метанолу, потім додали 1,87 г трет-бутиламін-борану (21,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Її фільтрували
- 40 через шар целіту і леткі речовини випарили при зниженому тиску для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату як суміші діастереомерів, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: (M+H) = 767,2.

Стадія F:

- 50 Продукт Стадії E розчинили в 20 мл EtOH, потім додали 20 мл 1,25 М HCl в EtOH і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину EtOH випарили при зниженому тиску, потім додали воду і насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за
- 55 допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ініл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату як суміші діастереомерів.

МС: (M+H) = 683,2.

- 60 Стадія G:

479 мг етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипропіл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (0,7 ммоль), 280 мг (2-метоксипіримідин-4-іл)метанолу (2,0 ммоль) і 525 мг трифенілфосфіну (2,0 ммоль) розчинили в 10 мл сухого толуолу, а потім додали 461 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (2,0 ммоль).

5 Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія Н:

10 Продукту Стадії G розчинили в 30 мл діоксану і води (1:1) і 250 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (5,95 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, збрали як Приклад 599.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 776,2759; знайдено 777,2796 (M+H).

Загальна методика (XVIIIa)

Стадія А:

20 1 екв. етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (Приготування 26с), 2 екв. відповідної похідної боронової кислоти і 2,5 екв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> розчинили в суміші ТГФ-води (1:1) (0,1 М для Приготування 26с), а потім додали 0,1 екв. PdCl<sub>2</sub> × dppf. Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім її розбавили сольовим розчином і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

30 Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів, виділяючи діастереоізомери.

Приклад 600 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-ціанофеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (4-ціанофеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, збрали як Приклад 600.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 819,2970; знайдено 410,6565 (M+2H).

Приклад 601 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-етилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

45 Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (4-етилфеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, збрали як Приклад 601.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 822,3330; знайдено 412,1729 (M+2H).

Приклад 602 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

50 Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (4-гідроксифеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, збрали як Приклад 602.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 810,2966; знайдено 406,1541 (M+2H).

Приклад 603 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (4-метоксифеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 603.

HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{49}ClN_6O_6S$ : 824,3123; знайдено 413,1648 (M+2H).

5 Приклад 604 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-етоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (4-етоксифеніл)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 604.

10 HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{51}ClN_6O_6S$ : 838,3279; знайдено 420,1700 (M+2H).

Приклад 605 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[6-(6'-хлор-2,3'-біпіридин-5-іл)-5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

15 Приклад 606 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-хлорпіридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

20 Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (6-хлор-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, Приклад 606 зібрали як діастереоізомер, який елюється другим. HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{45}Cl_2N_7O_5S$ : 829,2580; знайдено 415,6359 (M+2H). Також спостерігалася надмірна реакція під час сполучення Сузуки, і діастереоізомер цього побічного продукту, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 605. HRMS: розраховано для  $C_{47}H_{48}Cl_2N_8O_5S$ : 906,2845; знайдено 454,1481 (M+2H).

25 Приклад 607 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фторпіридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (6-фтор-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 607.

30 HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{45}ClFN_7O_5S$ : 813,2875; знайдено 407,6496 (M+2H).

Приклад 608 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і (6-метокси-3-піридил)боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 608.

HRMS: розраховано для  $C_{43}H_{48}ClN_7O_6S$ : 825,3075; знайдено 413,6608 (M+2H).

40 Приклад 609 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(піридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і 3-піридилборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 609.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{46}ClN_7O_5S$ : 795,2970; знайдено 398,6572 (M+2H).

45 Приклад 610 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол як відповідну похідну боронової кислоти, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 610.

50 HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{47}ClN_8O_5S$ : 798,3079; знайдено 400,1599 (M+2H).

Приклад 611 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етинілтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропанова кислота

Стадія А:

55 437 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (Приготування 26с) (0,5 ммоль), 139 мкл етиніл(триметил)силану (1,0 ммоль), 35 мг  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0,05 ммоль) і 19 мг йодиду міді(І) (0,1 ммоль) розчинили в 5 мл DIPA, потім суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C доти, доки не спостерігалася припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і додали 600

мкл ТВАФ (0,6 ммоль, 1М в ТГФ) і перемішували протягом 30 хвилин. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-етиніл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 611.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{43}ClN_6O_5S$ : 742,2704; знайдено 743,2789 (M+H).

Приклад 612 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[6-(бут-1-ін-1-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

437 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (Приготування 26с) (0,5 ммоль), 35 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,05 ммоль) і 19 мг йодиду міді(І) (0,1 ммоль) розчинили в 5 мл DIPA, потім бут-1-ін барботували через реакційну суміш, яку перемішували при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[6-бут-1-ін-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 612.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{47}ClN_6O_5S$ : 770,3017; знайдено 386,1594 (M+2H).

Приклад 613 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5(S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

437 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 26с) (0,5 ммоль), 70 мг 3-метоксипроп-1-ін (1,0 ммоль), 35 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,05 ммоль) і 19 мг CuI (0,1 ммоль) розчинили в 5 мл DIPA і перемішували в атмосфері азоту при 60 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa); діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 613.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{47}ClN_6O_6S$ : 786,2966; знайдено 787,3040 (M+H).

Приклад 614 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5(S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-ціанотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

437 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату (Приготування 26с) (0,5 ммоль) і 224 мг CuCN (2,5 ммоль) перемішували при 100 °С в 5 мл сухого ДМФ, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, потім висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-ціано-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 614.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{42}ClN_7O_5S$ : 743,2657; знайдено 372,6390 (M+2H).

Приклад 615 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(трифторметил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

- 5 437 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату (Приготування 26с) (0,75 ммоль), 28,2 мг 1,10-фенантроліну (0,156 ммоль), 29,7 мг йодиду міді(І) (0,156 ммоль), 130 мг фториду калію (2,23 ммоль), 330 мкл триметил(трифторметил)силану (2,23 ммоль) і 250 мкл триметил-борату (2,23 ммоль) розчинили в 5 мл сухого ДМСО і суміш
- 10 перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері аргону. Потім додали сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для
- 15 отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(трифторметил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 615.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 786,2578; знайдено 394,1372 (M+2H).

- 20 Приклад 616 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-{4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

- 25 420 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату (див Стадію А Прикладу 602) (0,5 ммоль), 182 мкл 2-(морфолін-4-іл)етанолу (1,5 ммоль) і 393 мг трифенілфосфіну (3,0 ммоль) розчинили в 10 мл сухого толуолу, а потім додали 261 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (3,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти,
- 30 доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[4-(2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату.

Стадія В:

- 35 Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 616.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>58</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 923,3807; знайдено 462,6977 (M+2H).

- 40 Приклад 617 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипропіл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

- 350 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанової кислоти (Приклад 613) (0,43 ммоль) і 46 мг Selcat Q6 розчинили в 5 мл метанолу, потім додали 187 мг трет-бутиламін-борану (2,2 ммоль) і суміш перемішували при
- 45 кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш фільтрували через целіт, потім фільтрат розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для
- 50 отримання Прикладу 617.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 790,3279; знайдено 791,3329 (M+H).

- 55 Приклад 618 (2R)-2-[[6-(6-амінопіридин-3-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-бутил-1Н-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XVIIIa) і 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін як відповідну похідну боронової кислоти; діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 618.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S: 810,3079; знайдено 811,3129 (M+H).

Приклад 619 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

250 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату (див. Стадію А Прикладу 607) (0,29 ммоль) і 258 мкл морфоліну (2,90 ммоль) нагрівали при 150 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-морфоліно-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 619.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S: 880,3497; знайдено 441,1825 (M+2H).

Приклад 620 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2-метоксіетил)аміно]піридин-3-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

300 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату (див. Стадію А Прикладу 607) (0,35 ммоль) і 258 мкл 2-метоксіетанаміну (3,50 ммоль) нагрівали при 150 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2-метоксіетиламіно)-3-піридил]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 620.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S: 868,3497; знайдено 435,1839 (M+2H).

Приклад 621 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-[2-(морфолін-4-іл)етокси] піридин-3-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

260 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату (Стадія А Прикладу 607) (0,31 ммоль), 405 мг 2-(морфолін-4-іл)етанолу (3,10 ммоль) і 293 мг карбонату цезію (0,93 ммоль) перемішували при 60 °C в 10 мл сухого трет-бутанолу доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, потім висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2-морфоліноетокси)-3-піридил]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 621.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>57</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>7</sub>S: 924,3759; знайдено 463,1961 (M+2H).

Приклад 622 (2R)-3-{2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Стадія А:

200 мг етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропанату (див. Стадію А Прикладу 607) (0,24 ммоль), 56 мкл 2-метоксіетанолу (0,72

ммоль) і 232 мг карбонату цезію (0,72 ммоль) перемішували при 70 °C в 5 мл сухого трет-бутанолу доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, потім висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc}$  і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання етил-(2R)-3-[2-[(1-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2-метоксietокси)-3-піридил]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноату.

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії В Загальної методики (XVIIIa) і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 622.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{ClN}_7\text{O}_7\text{S}$ : 869,3337; знайдено 435,6737 ( $\text{M}+2\text{H}$ ).

Загальна методика (XXa)

Відповідну кислоту розчинили в етанолі (20 мл/г), який містить 1 % конц. сірчаної кислоти і суміш перемішували при 70 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До суміші додали воду і суміш нейтралізували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений складний ефір очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Приклад 623 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 182 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 623.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 816,2872; знайдено 409,1516 ( $\text{M}+2\text{H}$ ).

Приклад 624 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 71 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 624.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$ : 826,3079; знайдено 414,1627 ( $\text{M}+2\text{H}$ ).

Приклад 625 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 176 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 625.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$ : 816,2508; знайдено 817,2629 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приклад 626 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 54 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 626.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 826,2716; знайдено 414,1440 ( $\text{M}+2\text{H}$ ).

Приклад 627 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл]пропанова кислота

Виходячи з Прикладу 209 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 627.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 690,2279; знайдено 691,2347 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приклад 628 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 2 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 628.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 788,2811; знайдено 789,2875 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приклад 629 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 648 і використовуючи Загальну методику (XXa), отримали Приклад 629.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{ClFN}_3\text{O}_7\text{S}$ : 775,2494; знайдено 776,2560 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приклад 630 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 126 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 630.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 733,2389; знайдено 734,2469 (M+H).

Приклад 631 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 91 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 631.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 796,2610; знайдено 797,2695 (M+H).

Приклад 632 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 148 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 632.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 783,2294; знайдено 784,2387 (M+H).

Приклад 633 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(тіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Виходячи з Прикладу 568 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 633.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 706,2050; знайдено 707,2111 (M+H).

Приклад 634 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 127 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 634.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 731,1844; знайдено 732,1929 (M+H).

Приклад 635 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 3 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 635.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 786,2266; знайдено 787,2334 (M+H).

Приклад 636 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл]-6-(тіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Виходячи з Прикладу 715 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 636.

HRMS: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 580,0893; знайдено 581,0953 (M+H).

Приклад 637 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 657 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 637.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 773,1949; знайдено 774,2023 (M+H).

Приклад 638 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[[2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 58 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 638.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 894,2589; знайдено 895,2688 (M+H).

Приклад 639 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

Виходячи з Прикладу 30 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 639.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 902,3029; знайдено 452,1594 (M+2H).

Приклад 640 2,3-дигідро-1H-інден-5-іл(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

69 мг (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 1) (0,10 ммоль), 20 мг 2,3-дигідро-1H-інден-5-олу (0,15 ммоль), 0,028 мл триетиламіну (0,20 ммоль) і 78 мг РубОР (0,15 ммоль) розчинили в 3 мл ДХМ і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду і суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при



зниженому тиску. Неочищений складний ефір очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 640.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 806,2705; знайдено 807,2820 (M+H).

Приклад 641 2,2,2-трифторетил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат  
69 мг (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 1) (0,10 ммоль), 0,011 мл трифторетанолу (0,15 ммоль), 0,028 мл триетиламіну (0,20 ммоль) і 78 мг PyBOP (0,15 ммоль) розчинили в 3 мл ДХМ і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду і суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений складний ефір очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 641.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 772,2109; знайдено 773,2188 (M+H).

Приклад 642 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Виходячи з Прикладу 1 і використовуючи Загальну методику (XXA), отримали Приклад 642.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 718,2392; знайдено 719,2475 (M+H).

Приклад 643 [[(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноїл]окси]метил-2,2-диметилпропаноат

69 мг (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 1) (0,10 ммоль), 15 мг хлорметил-2,2-диметилпропаноату (0,10 ммоль), 30 мг йодиду натрію (0,20 ммоль) і 65 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,20 ммоль) розчинили в 1 мл ДМФ і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду і суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений складний ефір очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину TFA та MeCN як елюентів для отримання Прикладу 643.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{ClFN}_4\text{O}_7\text{S}$ : 804,2760; знайдено 805,2822 (M+H).

Приклад 644 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

69 мг (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 1) (0,10 ммоль), 15 мг 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-ону (0,10 ммоль), 30 мг йодиду натрію (0,20 ммоль) і 65 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,20 ммоль) розчинили в 1 мл ДМФ і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали воду і суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений складний ефір очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину TFA та MeCN як елюентів для отримання Прикладу 644.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{FSCl}$ : 802,2239; знайдено 803,2298 (M+H).

Загальна методика (XXIa)

Стадія А:

1 екв. похідної фенолу, 2 екв. відповідного спирту і 2 екв.  $\text{PPh}_3$  розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді (1:1, 10 мл/ммоль) і 10 екв. додали  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XXIb)

1 екв. складного ефіру розчинили в діоксані-воді (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску. За необхідності отриманий неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN і 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> як елюентів.

Приклад 645 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(4-{2-[4-(4-амінобутил)піперазин-1-іл]етокси}-3-хлор-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa), етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл}пропаноат (Приготування 6R) як фенол і 2-[4-(4-амінобутил)піперазин-1-іл]етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 645.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 817,3076; знайдено 818,3129 (M+H).

Приклад 646 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-бром-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

## Стадія А:

531 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4n) (1,00 ммоль), 598 мг [2-бром-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]-триізопропілсилану (Приготування 5o) (1,27 ммоль), 71 мг AtaPhos (0,10 ммоль) і 652 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 15 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Потім додали 1,2 мл TBAF (1,20 ммоль в 1М ТГФ) і суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Потім суміш розбавили водою, підкислили до рівня pH 4 за допомогою 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-бром-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат.

## Стадія В:

Використовуючи продукт Стадії А як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт у Загальній методиці (XXIa), отримали Приклад 646.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 734,1574; знайдено 735,1637 (M+H).

Приклад 647 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{2,3-дихлор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

## Стадія А:

266 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4n) (0,50 ммоль), 298 мг 1-[2-[2,3-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5p) (0,70 ммоль), 35 мг AtaPhos (0,05 ммоль) і 489 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 ммоль) розчинили в 4 мл діоксану і 1 мл води, і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 8 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Потім її розбавили сольовим розчином і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Загальної методики 21b і діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Прикладі 647.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 710,1533; знайдено 711,1604 (M+H).

Приклад 648 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл}пропаноат (Приготування 6r) як фенол і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 648.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: 747,2181; знайдено 748,2237 (M+H).

Приклад 649 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(1-метилпіролідин-3-іл)метокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота (суміш діастереоізомерів)

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл}пропаноат (Приготування 6r) як фенол і (1-метилпіролідин-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 649.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 731,2232; знайдено 732,2297 (M+H).

Приклад 650 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[(3R або S)-1-метилпіперидин-3-іл]окси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) s етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метокси]феніл}пропаноат (Приготування 6r) як фенол і 1-метилпіперидин-3-ол як відповідний спирт, отримали Приклад 650 як одиночний діастереоізомер (абсолютна конфігурація фрагменту 1-метилпіперидин-3-ілу не була визначена).

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 731,2232; знайдено 732,2319 (M+H).

Приклад 651 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]піридин-3-іл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[5-[5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-піридил]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8j) як фенол і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 651 як діастереоізомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 799,2355; знайдено 400,6259 (M+2H).

Приклад 652 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]піридин-3-іл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[5-[5-хлор-4-метил-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-піридил]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8j) як фенол і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 652 як діастереоізомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 785,2562; знайдено 393,6355 (M+2H).

Приклад 653 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

i

Приклад 654 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

531 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4n) (1,00 ммоль), 393 мг 1-[3-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]пропіл]-4-метилпіперазину (Приготування 5R) (1,00 ммоль), 71 мг AtaPhos (0,10 ммоль) і 652 мг CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води, і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 7 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Потім її розбавили сольовим розчином і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії В гідролізували відповідно до Загальної методики 21b. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 654. HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 688,2286; знайдено 689,2396 (M+H).

Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 653. HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 688,2286; знайдено 689,2358 (M+H).

Приклад 655 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-(3-метоксипропіл)феніл}пропанова кислота

Стадія А:

1,00 г етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8a) (1,41

ммоль) і 594 мкл TEA (4,25 ммоль) розчинили в 10 мл сухого дихлорметану, потім додали 477 мкл трифторометилсульфоніл трифторметансульфонату (2,00 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім її концентрували при зниженому тиску і залишок розчинили в 10 мл сухого ДМСО. Додали 156 мг  $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$  (0,21 ммоль), 81 мг йодиду міді (I) (0,42 ммоль), 1,17 мл 3-метоксипроп-1-іну (14,2 ммоль) і 903 мг  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3,00 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту при 80 °C протягом 8 годин. Потім суміш розбавили  $\text{EtOAc}$  і фільтрували через целіт. Фільтрат промили сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc}$  і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(3-метоксипроп-1-іл)феніл]пропаноату.

Стадія В:

326 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(3-метоксипроп-1-іл)феніл]пропаноату (0,43 ммоль) і 46 мг Selcat Q6 розчинили в 5 мл метанолу, а потім додали 187 мг трет-бутиламін борану (2,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при зниженому тиску.

Стадія С:

Продукт Стадії В гідролізували відповідно до Загальної методики (XXIb) для отримання Прикладу 655.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 732,2548; знайдено 733,2614 (M+H).

Приклад 656 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(3-метоксипроп-1-іл)феніл]пропанова кислота

Етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(3-метоксипроп-1-іл)феніл]пропаноат (див. Стадію А Прикладу 655) гідролізували відповідно до Загальної методики (XXIb) для отримання Прикладу 656.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 728,2235; знайдено 729,2301 (M+H).

Приклад 657 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат (Приготування 6s) як фенол і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 657 як діастереоізомер, який елюється у другу чергу.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : 745,1636; знайдено 746,1686 (M+H).

Приклад 658 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[(2S або R)-1-метилпіролідін-2-іл]метокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота (одиначний діастереоізомер)

Приклад 659 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[(2R або S)-1-метилпіролідін-2-іл]метокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота (одиначний діастереоізомер)

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропаноат (Приготування 6s) як фенол і 1-метилпіперидин-3-ол як відповідний спирт, перегрупування спостерігалось під час реакції сполучення Міцунобу. Приклад 658 і Приклад 659 виділили як діастереоізомери, які елюються у третю і четверту чергу, і які відрізняються абсолютною конфігурацією фрагменту 1-метилпіролідін-2-ілу, який не було визначено. Приклад 658-HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : 729,1687; знайдено 730,1762 (M+H) і 730,1716 (M+H). Приклад 659 - HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : 729,1687; знайдено 730,1716 (M+H).

Приклад 660 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2-(диметиламіно)піримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8l) як фенол і [2-(диметиламіно)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9ap) як відповідний спирт, отримали Приклад 660.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$ : 699,1718; знайдено 700,1805 (M+H).

Приклад 661 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8l) як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 661.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 690,2079; знайдено 691,2141 (M+H).

Приклад 662 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[2-(диметиламіно)етокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8l) як фенол і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 662.

HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 635,1657; знайдено 636,1770 (M+H).

Приклад 663 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-{2-[(1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл]метокси)феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIa) і етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат (Приготування 8l) як фенол і {1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл}метанол (Приготування 9dj) як відповідний спирт, отримали Приклад 663.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 715,2031; знайдено 716,2157 (M+H).

Приклад 664 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-5-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 665 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-5-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

531 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (Приготування 4n) (1,00 ммоль), 380 мг 2-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5m) (1,33 ммоль), 71 мг AtaPhos (0,10 ммоль) і 652 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання суміші діастереоізомерів.

Стадія В:

Використовуючи продукт Стадії А як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт у Загальній методиці (XXIa) діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 665.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 708,1985; знайдено 709,2042 (M+H).

Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 664.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 708,1985; знайдено 709,2037 (M+H).

Загальна методика (XXIIa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6d), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (5 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту, доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в етанолі (5 мл/ммоль), потім додали HCl (1,25 М в етанолі) (5 мл/ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Більшу частину етанолу випарили при зниженому тиску.

Реакційну суміш обережно обробили насиченим водним. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску.

Стадія С:

1 екв. продукту Стадії В, 2 екв. з відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили у сухому толуолі (5 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія D:

10 Продукт Стадії С розчинили у діоксані і воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів.

15 Приклад 666 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропанова кислота

Стадія А:

20 251 мг 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (0,668 ммоль), 270 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату (Приготування 3bk) (0,8 ммоль) і 871 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,67 ммоль) помістили в колбу. Додали 7 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-(5-бром-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату.

Стадія В:

30 420 мг етил-(2R)-2-(5-бром-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату (0,62 ммоль), 360 мг 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,86 ммоль), 606 мг карбонату цезію (1,86 ммоль) і 74 мг  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,124 ммоль) помістили в колбу. Додали 8 мл 1,4-діоксану і 2 мл води і суміш перемішували при  $40^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату.

35 МС: (M+H) = 615,0.

Стадія С:

40 189 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату (0,3 ммоль) і 146 мг 2-(3-хлор-2-метилфеніл)-5,5-диметил-1,3,2-діоксаборолану (0,6 ммоль) розчинили в 2,5 мл 1,4-діоксану, потім додали 195 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,6 ммоль), розчиненого в 0,6 мл води, з подальшим додаванням 21 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,021 ммоль), і суміш нагрівали в атмосфері азоту при  $110^\circ\text{C}$  в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану і метанолу як елюентів.

Стадія D:

50 Продукт Стадії С розчинили в 4 мл діоксану і воді (1:1) і додали 126 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (3,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням  $\text{MeCN}$  і 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали для отримання Прикладу 666.

55 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 632,1860; знайдено 633,1962 (M+H).

Приклад 667 (2S)-2-[[5R<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропанова кислота

Стадія А:

60 260 мг 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (0,69 ммоль), 280 мг етил-(2S)-2-гідрокси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату (Приготування 3bo)

(0,83 ммоль) і 899 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,76 ммоль) помістили в колбу. Додали 7 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання етил-(2S)-2-(5-бром-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату.

Стадія В:

420 мг етил-(2S)-2-(5-бром-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату (0,62 ммоль), 360 мг 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,86 ммоль), 606 мг карбонату цезію (1,86 ммоль), і 74 мг  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,124 ммоль) помістили в колбу. Додали 8 мл 1,4-діоксану і 2 мл води, і суміш перемішували при 40 °C в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання етил-(2S)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату.

МС: (M+H) = 615,0.

Стадія С:

189 мг етил-(2S)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]пропаноату (0,3 ммоль) і 146 мг 2-(3-хлор-2-метилфеніл)-5,5-диметил-1,3,2-діоксаборолану (0,6 ммоль) розчинили в 2,5 мл 1,4-діоксану, потім додали 195 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,6 ммоль), розчиненого в 0,6 мл води, з подальшим додаванням 21 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,021 ммоль), і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів.

Стадія D:

Продукт Стадії С розчинили в 4 мл діоксану і води (1:1) і додали 126 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (3,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN і 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали для отримання Прикладу 667.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 632,1860; знайдено 633,1959 (M+H).

Приклад 668 (2R)-2-[[5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIIa) і 2-(диметиламіно)етанол як відповідний спирт на Стадії А і (1-метил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт на стадії С, отримали Приклад 668.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ : 687,1918; знайдено 688,1996 (M+H).

Приклад 669 (2R)-2-[[5-(3-хлор-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIIa) і 2-(4-етилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт на Стадії А і 2-метоксіетанол як відповідний спирт на Стадії С, отримали Приклад 669.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ : 720,2384; знайдено 721,2455 (M+H).

Приклад 670 (2R)-2-[[5-(3-хлор-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[(2-метоксіпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIIa) і 2-(4-етилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт на Стадії А і (2-метоксіпіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт на Стадії С, отримали Приклад 670.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{S}$ : 784,2446; знайдено 393,1312 (M+2H).

Приклад 671 (2R)-2-[[5-(3-хлор-2-метил-4-[2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етокси]феніл]-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXIIa) і 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт на Стадії А і 2-метоксіетанол як відповідний спирт на стадії С, отримали Приклад 671.

HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{43}ClN_4O_7S$ : 734,2541; знайдено 735,2639 (M+H).

Приклад 672 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-{2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етокси]феніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропанова кислота

5 Використовуючи Загальну методику (XXIIa) і 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт на стадії А і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт на стадії С, отримали Приклад 672.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{43}ClN_6O_7S$ : 798,2602; знайдено 799,2644 (M+H).

10 Приклад 673 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[2,3-диметил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

574 мг етил-(2R)-2-[5-бром-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 4d) (1,0 ммоль), 562 мг 1-[2-[2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метилпіперазину (Приготування 5s) (1,5 ммоль), 71 мг AtaPhos (0,1 ммоль) і 652 мг  $CS_2CO_3$  (2,0 ммоль) розчинили у суміші 5 мл тетрагідрофурану і 5 мл води. Реакційну суміш нагріли в атмосфері азоту при 110 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

25 Продукт Стадії А розчинили в 5 мл етанолу, потім додали 20 мл розчину HCl (1,25 М в етанолі) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Насичений водний розчин  $NaHCO_3$  обережно додали і суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату як суміші діастереоізомерів.

30 МС: (M+H) = 641,4.

Стадія С:

35 Продукт Стадії В розчинили в 5 мл ДМФ, додали 276 мг  $K_2CO_3$  (2,00 ммоль) і 232 мг 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,00 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія D:

40 Продукт Стадії С розчинили в 12 мл діоксану і води (1:1) і додали 300 мг  $LiOH \times H_2O$  (7,14 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням MeCN і 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 673.

HRMS: розраховано для  $C_{36}H_{37}F_3N_4O_6S$ : 710,2386; знайдено 711,2442 (M+H).

Приклад 674 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піридин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

50 Стадія А:

488 мг 5-бром-4-хлор-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2с) (1,3 ммоль), 471 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-(2-піридилметокси)феніл]пропаноату (Приготування 3bn) (1,56 ммоль) і 1,27 г  $CS_2CO_3$  (3,9 ммоль) помістили в колбу. Додали 20 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 70 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Розчинник випарили при зниженому тиску, залишок розбавили водою, рН довели до 8 за допомогою 2 М HCl, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Стадія В:



Продукт Стадії А і 83,27 мг 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (0,31 ммоль) розчинили у 2 мл ТГФ, а потім додали 252 мг  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,78 ммоль), розчиненого у 2 мл води, з подальшим додаванням 18 мг  $\text{AtaPhos}$  (0,03 ммоль), і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили етилацетатом і сольовим розчином, органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

МС: (M+H) = 641,4.

Стадія С:

Продукт Стадії В розчинили в 4 мл діоксану і води (1:1) і додали 59 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (1,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням  $\text{MeCN}$  і 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 674.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ : 613,1074; знайдено 614,1152 (M+H).

Загальна методика (XXIIIa)

До 1 екв. відповідного складного ефіру в  $\text{MeOH}$  (24 мл/ммоль) додали 28 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (5,96 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 0,1 % водного розчину  $\text{TFA}$  та  $\text{MeCN}$  як елюентів.

Приклад 675 (2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17b) відповідно до Загальної методики (XXIIIa) отримали Приклад 675.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ : 512,0809; знайдено 513,0869 (M+H).

Приклад 676 (2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17i) відповідно до Загальної методики (XXIIIa) отримали Приклад 676.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ : 512,0809; знайдено 513,0877 (M+H).

Приклад 677 (2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи етил-(2S)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17j) відповідно до Загальної методики (XXIIIa) отримали Приклад 677.

HRMS розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ : 512,0809; знайдено 513,089 (M+H).

Приклад 678 (2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи етил-(2R)-3-(1,3-бензодіоксол-4-іл)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етил-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]оксипропаноат (Приготування 17a) відповідно до Загальної методики (XXIIIa) отримали Приклад 678.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ : 512,0809; знайдено 513,0868 (M+H).

Приклад 679 (2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 680 (2S)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

0,61 г етил-(2S)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4r) (1,19 ммоль), 0,480 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (1,79 ммоль), 0,218 г  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,24 ммоль), 0,171 г  $^n\text{BuPdAd}_2$  (0,48 ммоль), 1,79 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (1,79 ммоль, 1М у воді) і 7 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали при перемішуванні при 110 °С в атмосфері аргону протягом 10 хвилин в

мікрохвильовому реакторі. Значення рН суміші довели до 6 за допомогою 2М НСІ, а потім екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і ЕтОАс як елюентів для отримання етил-(2S)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату як суміші діастереомерів.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 527,2$ .

Стадія В:

Для 0,529 г продукту Стадії А (1,0 ммоль), розчиненого в 6 мл ТГФ-води (1:1), додали 0.250g  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (5,96 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М НСІ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 0,1 % водного розчину ТФА та MeCN як елюентів для отримання Прикладу 680 як продукту, який елюється раніше [HRMS розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ : 498,1016; знайдено 499,1079 (M+H)] і Прикладу 679 як продукту, який елюється пізніше [HRMS розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ : 498,1016; знайдено 499,1097 (M+H)].

Приклад 681 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Приклад 682 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

0,50 г етил-(2R)-2-(6-етил-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4q) (0,98 ммоль), 0,393 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)фенолу (Приготування 5a) (1,46 ммоль), 0,179 г  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,2 ммоль), 0,140 г  $^n\text{BuPAd}_2$  (0,39 ммоль), 1,46 мл розчину  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  (1,46 ммоль, 1М у воді) і 5 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при перемішуванні при 110 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Значення рН суміші довели до 6 за допомогою 2М НСІ, а потім екстрагували МТБЕ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і ЕтОАс як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату як суміші діастереомерів.

МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 527,2$ .

Стадія В:

До 0.454 г продукту Стадії А (0,86 ммоль), розчиненого в 6 мл ТГФ-води (1:1), додали 0.250 г  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (5,96 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М НСІ і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 0,1 % водного розчину ТФА та MeCN як елюентів для отримання Прикладу 682 як продукту, який елюється раніше [HRMS розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ : 498,1016; знайдено 499,1091 (M+H)<sup>+</sup>], і Прикладу 681 як продукту, який елюється пізніше [HRMS розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ : 498,1016; знайдено 499,1074 (M+H)<sup>+</sup>].

Приклад 683 (2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

0,2 г (2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 679) (0,4 ммоль) розчинили в 2 мл сухого метанолу та додали 20 мкл концентрованої сірчаної кислоти і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували, залишок розчинили в ЕтОАс і промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску для отримання метил-(2S)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-етилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату, який використовували без додаткового очищення.

Стадія В:

Суміш 0,232 г продукту Стадії А (0,45 ммоль), 0,13 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,9 ммоль), 0,208 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,9 ммоль) і 0,301 г трифенілфосфіну, зв'язаного смолою, (3 ммоль/г, 0,9 ммоль) перемішували у 3 мл сухого толуолу при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш фільтрували через

шар целіту, шар промили EtOAc і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 4 мл метанолу і додали 0,108 г LiOH × H<sub>2</sub>O (2,57 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ.

5 Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OAc (рН довели до 4 за допомогою AcOH) і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 683.

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 624,2173; знайдено 625,2253 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Загальна методика (XXIVa)

Стадія А:

1 екв. похідної фенолу, 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані і воді (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

20 Приклад 684 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

25 Використовуючи Загальну методику (XXIVa), етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ін-1-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

(Приготування 6l) як фенол і 2-піперазин-1-ілетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 684.

30 HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 620,1860; знайдено 621,1944 (M+H).

Приклад 685 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

35 Використовуючи Загальну методику (XXIVa), етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-проп-1-ін-1-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноат (Приготування 6l) як фенол і 2-(морфолін-4-іл)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 685.

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 621,1700; знайдено 622,1776 (M+H).

Приклад 686 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

40 Приклад 687 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-фтор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

522 мг етил-(2R)-2-(5-йодо-6-проп-1-ін-1-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 4k) (1,00 ммоль), 378 мг 2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (Приготування 5g) (1,50 ммоль), 73 мг PdCl<sub>2</sub> × dppf (0,10 ммоль) і 489 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води. Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ.

50 Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії, з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання суміші діастереоізомерів.

Стадія В:

Використовуючи Загальну методику (XXIVa) і продукт Стадії А як фенол і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт отримали Приклад 686 і Приклад 687. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 686. HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 618,2312; знайдено 619,2398 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 687. HRMS: розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 618,2312; знайдено 619,2396 (M+H).

Приклад 688 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл)-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

5 667 мг етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6q) (1,00 ммоль), 262 мг 2-(морфолін-4-іл)етанолу (2,00 ммоль), і 525 мг PPh<sub>3</sub> (2,00 ммоль) розчинили в 5 мл сухого толуолу, а потім додали 461 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (2,00 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення  
10 подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc та метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-(2-морфоліноетокси)феніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату.

Стадія В:

15 Продукт Стадії А розчинили в 35 мл HCl (1,25 М в EtOH) і суміш перемішували при 60 °С протягом 2 годин. До реакційної суміші додали насичений водний. розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану і метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-(2-(морфолін-4-іл)етокси)феніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату.  
20

Стадія С:

Продукт Стадії В (232 мг, 0,34 ммоль) розчинили в 2 мл ДМФ, додали 138 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 ммоль) і 77 мг 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 7 годин. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Отриманий складний ефір розчинили в 5 мл діоксану і води (1:1) і додали 142 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,40 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавили насиченим  
25 сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 688.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: 735,1429; знайдено 736,1469 (M+H).

35 Приклад 689 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл)-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]пропанова кислота

Виходячи з етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-тетрагідропіран-2-ілоксифеніл)пропаноату (Приготування 6с) і використовуючи ті ж самі стадії, як описано в Прикладі 688, отримали Приклад 689.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: 735,1429; знайдено 736,1501 (M+H).

40 Приклад 690 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

2,816 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 13) (5,00 ммоль), 1,634 г етил-(2R)-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]-2-гідроксипропаноату (Приготування 3bf) (6,00 ммоль) і 4,88 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,0 ммоль) помістили в 50 мл колбу. Додали 15 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 35 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавили водою, рН довели до 7 за допомогою 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc та метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]пропаноату як суміші діастереоізомерів.  
50  
55

Стадія В:

1,075 г продукту Стадії А (1,35 ммоль), 0,856 г 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (4,04 ммоль), 0,880 г карбонату цезію (2,70 ммоль) і 99 мг [1,1'-біс(діфенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (0,135 ммоль) розчинили в 12 мл діоксану і 3 мл  
60

води, і суміш нагрівали в атмосфері аргону при 110 °C протягом 15 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили EtOAc і промили сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc та метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-

5 [2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]пропаноату.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: +756,2196044; знайдено 757,2255 (M+H).

Стадія С:

10 До розчину 350 мг продукту Стадії А (0,462 ммоль) в 10 мл метанолу додали 200 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (4,77 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 690.

HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 728,1883; знайдено 729,1955 (M+H).

Приклад 691 (2R)-2-[[5(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[4-фтор-2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота

20 Стадія А:

35 мл HCl (1,25М в EtOH) додали до 396 мг етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[4-фтор-2-(метоксиметокси)феніл]пропаноату (0,522 ммоль, продукту стадії В Прикладу 690) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану і метанолу як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(4-фтор-2-гідроксифеніл)пропаноату.

30 HRMS: розраховано для C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: +712,1933897; знайдено 713,2005 (M+H).

Стадія В:

200 мг продукту Стадії А (0,281 ммоль), 61,8 мг піразин-2-ілметанолу (0,562 ммоль) і 147 мг PPh<sub>3</sub> (0,562 ммоль) розчинили в 2 мл сухого толуолу, а потім додали 129 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,562 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія С:

40 Продукт Стадії В розчинили в 4 мл діоксану і води (1:1) і додали 109 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (2,60 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 691.

HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 776,1995; знайдено 777,209 (M+H).

Приклад 692 (2R)-2-[[5(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

50 200 мг етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(5-фтор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(4-фтор-2-гідроксифеніл)пропаноату (стадії А Прикладу 691, 0,281 ммоль), 22,7 мкл метанолу (0,562 ммоль) і 147 мг PPh<sub>3</sub> (0,562 ммоль) розчинили в 2 мл сухого толуолу, а потім додали 129 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,562 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів.

Стадія В:

60 Продукт Стадії А розчинили в 4 мл діоксану і води (1:1) і додали 109 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (2,60 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось

припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

5 Діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 692.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 698,1777; знайдено 699,1846 (M+H).

Приклад 693 (2R)-2-[[5-(5S)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(6-фторпіридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

10 Стадія А:

2,88 г етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 26b) (4 ммоль), 1,80 г [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метанолу (Приготування 9du) (10 ммоль) і 2,62 г PPh<sub>3</sub> розчинили у сухому толуолі (0,2 М для Приготування 26b), потім додали 2,30 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону. Після досягнення відповідного перетворення леткі речовини випарили при зниженому тиску і отриманий неочищений складний ефір очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату.

20 Стадія В:

1,35 г продукту Стадії А (1,5 ммоль), 254 мг (6-фтор-3-піридил)боронової кислоти (1,8 ммоль), 110 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,15 ммоль) і 1,59 г карбонату цезію (4,5 ммоль) розчинили в 10 мл ТГФ-води (1:1). Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]метокси]феніл]пропаноату.

30 Стадія С:

250 мг продукту Стадії В (0,29 ммоль) розчинили в 3 мл діоксану-води (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 122 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (2,9 ммоль, 10 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 693.

40 HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 839,2280; знайдено 840,2366 (M+H).

Приклад 694 (2R)-2-[[5-(5S)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-[6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Стадія А:

45 416 мг етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату (продукту Стадії В Прикладу 693) (0,48 ммоль), 112 мкл 2-метоксіетанолу (1,44 ммоль) і 464 мг карбонату цезію (1,44 ммоль) перемішували при 70 °C в 5 мл сухого трет-бутанолу доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, потім висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2-метоксіетокси)-3-піридил]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату.

55 Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії С Прикладу 693; діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 694.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 895,2742; знайдено 896,2801 (M+H).

Приклад 695 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-[6-(2,2,2-трифторетокси) піридин-3-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Стадія А:

5 434 мг етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-фтор-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату (продукт Стадії В Прикладу 693) (0,50 ммоль), 510 мкл 2,2,2-трифторетанолу (7,0 ммоль) і 489 мг карбонату цезію (1,5 ммоль) перемішували при 70 °С в 5 мл сухого <sup>t</sup>BuOH доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали

10 сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Органічну фазу промили сольовим розчином, потім висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-[6-(2,2,2-трифторетокси)-3-піридил]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату.

15

Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії С Прикладу 693; діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 695.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 919,2353; знайдено 920,2414 (M+H).

20 Приклад 696 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Стадія А:

25 450 мг (2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату (продукт Стадії А Прикладу 693) (0,5 ммоль), 92 мг (6-метокси-3-піридил)боронової кислоти (0,6 ммоль), 37 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,05 ммоль) і 530 мг карбонату цезію (1,5 ммоль) розчинили в 5 мл ТГФ-води (1:1) і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °С в мікрохвильовому реакторі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили

30 сольовим розчином і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(6-метокси-3-піридил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл]пропаноату.

35 Стадія В:

Продукт Стадії А гідролізували відповідно до Стадії С Прикладу 693; діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 696.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 851,2480; знайдено 852,2514 (M+H).

Загальна методика (XXVIIa)

40 Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фтор-3-гідрокси-феніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-[2-[[2-метоксипіримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 28b), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (0,2 М для фенолу), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при температурі

45 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

50

55 Діастереоізомери виділили на цій стадії.

Приклад 697 (2R)-2-(((5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{4-фтор-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-[2-[[2-метоксипіримідин-4-іл]метокси]феніл]пропанова кислота

60 Використовуючи Загальну методику (XXVIIa), виходячи з 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу як відповідного спирту, отримали Приклад 697 як діастереомер, який елюється раніше.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$ : 828,2508; знайдено 415,1324 (M+2H).

Приклад 698 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{4-фтор-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

5 Використовуючи Загальну методику (XXVIIa), виходячи з 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу як відповідного спирту, отримали Приклад 698 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$ : 828,2508; знайдено 415,1343 (M+2H).

Приклад 699 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{4-фтор-3-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

10 Використовуючи Загальну методику (XXVIIa), виходячи з 2-(морфолін-4-іл)етанолу як відповідного спирту, отримали Приклад 699 як діастереомер, який елюється раніше.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$ : 815,2192; знайдено 408,6163 (M+2H).

Приклад 700 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{4-фтор-3-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

15 Використовуючи Загальну методику (XXVIIa), виходячи з 2-(морфолін-4-іл)етанолу як відповідного спирту, отримали Приклад 700 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$ : 815,2192; знайдено 408,6173 (M+2H).

20 Приклад 701 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{3-[2-(диметиламіно)етокси]-4-фторфеніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXVIIa), виходячи з 2-(диметиламіно)етанолу як відповідного спирту, отримали Приклад 701 як діастереомер, який елюється раніше.

25 HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$ : 773,2086; знайдено 387,6122 (M+2H).

Приклад 702 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{3-[2-(диметиламіно)етокси]-4-фторфеніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

30 Використовуючи Загальну методику (XXVIIa), виходячи з 2-(диметиламін)етанолу як відповідного спирту, отримали Приклад 702 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$ : 773,2086; знайдено 387,6114 (M+2H).

Загальна методика (XXXIa)

Стадія А:

35 1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8m), 3 екв. відповідного спирту і 3 екв. трифенілфосфіну розчинили в сухому толуолі (20 мл/ммоль), потім додали 3 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану і метанолу як елюентів.

Стадія В:

45 Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мм водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

50 Приклад 703 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIa) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 703.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{39}ClF_2N_6O_6S$ : 816,2308; знайдено 817,2434 (M+H).

55 Приклад 704 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIa) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 704.

HRMS: розраховано для  $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_5S$ : 802,2516; знайдено 803,2607 (M+H).



Приклад 705 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIa) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 705.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 854,2077; знайдено 855,2121 (M+H).

Загальна методика (XXXIIa)

Стадія А:

1 екв. етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8k), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. трифенілфосфіну розчинили в абс. толуолі (5 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів.

Стадія В:

Продукт Стадії А розчинили в діоксані-воді (1:1, 10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Приклад 706 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(2-метоксипіримідин-4-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIa) і (2-метоксипіримідин-4-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 706.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 816,2308; знайдено 817,2389 (M+H).

Приклад 707 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIa) і [2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9bj) як відповідний спирт, отримали Приклад 707.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 854,2077; знайдено 855,2146 (M+H).

Приклад 708 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3,4-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIa) і (1-етил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9da) як відповідний спирт, отримали Приклад 708.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 802,2516; знайдено 803,2561 (M+H).

Приклад 709 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(пропан-2-ілокси)феніл]пропанова кислота

Стадія А:

3,75 г 5-бром-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1a) (10 ммоль), 2,44 г 2-(3-фтор-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (11 ммоль), 8,15 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 ммоль) і 366 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,5 ммоль) помістили в 250-мл колбу. Додали 40 мл ТГФ і 40 мл води і суміш перемішували протягом ночі при температурі 70 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. До реакційної суміші додали сольовий розчин, рН довели до 6 за допомогою 2М HCl і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 5-бром-4-хлор-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину.

<sup>1</sup>НЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,04 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (тд, 1H). HRMS: розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>ClFBrN<sub>2</sub>S: 341,90 29; знайдено 342,9093 (M+H).

Стадія В:

2,62 г продукту Стадії А (7,6 ммоль), 3,78 г етил-(2R)-2-гідрокси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату (Приготування 3ae) (11,5 ммоль) і 7,46 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,9 ммоль) помістили в 250-мл колбу. Додали 150 мл трет-бутанолу і суміш перемішували при 60 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До суміші додали воду і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[5-бром-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,67 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,40 (м, 4H), 7,22 (тд, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,90 (д, 2H), 6,88 (тд, 1H), 5,71 (дд, 1H), 5,10 (д, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,45 (дд, 1H), 3,21 (дд, 1H), 1,10 (т, 3H). HRMS: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 636,0730; знайдено 637,0815 (M+H).

Стадія С:

0,152 г продукту Стадії В (0,24 ммоль), 0,160 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)фенолу (Приготування 5а) (0,60 ммоль) і 0,017 г Ataphos (0,024 ммоль) розчинили в 1,7 мл 2-Ме-ТГФ і 0,6 мл гідроксиду тетрабутиламонію (1М в H<sub>2</sub>O, 0,6 ммоль). Суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили водою, рН довели до 4 шляхом додавання 2 М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Суміш діастереомерів виділили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів. Діастереомер, який елюється пізніше, зібрали як етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноат.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,28 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,41-7,39 (м, 3H), 7,20-7,12 (м, 4H), 7,01-6,96 (м, 3H), 6,90 (д, 2H), 6,71 (тд, 1H), 6,33 (дд, 1H), 5,43 (дд, 1H), 5,05 (д, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,03 (д, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,04 (дд, 1H), 2,46 (дд, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,04 (т, 3H). HRMS: розраховано для C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 698,1654; знайдено 699,1754 (M+H).

Стадія D:

0,966 г продукту Стадії С (1,4 ммоль), 0,60 г 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (4,1 ммоль) розчинили в 20 мл сухого толуолу, потім додали 1,38 г PPh<sub>3</sub> полімеру (3 ммоль/г, 4,1 ммоль) і 0,95 г ди-трет-бутилазодикарбоксилату (4,1 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Полімер відфільтрували, толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(4-метоксифеніл)метокси]феніл]пропаноату.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,64 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 3H), 7,29 (д, 1H), 7,20-7,12 (м, 4H), 7,03-7,01 (м, 2H), 6,90 (д, 2H), 6,70 (т, 1H), 6,31 (дд, 1H), 5,42 (дд, 1H), 5,04 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,02 (д, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,99 (дд, 1H), 2,70 (т, 2H), 2,50 (дд, 1H), 2,46 (ушир. с, 4H), 2,22 (ушир. с, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,02 (т, 3H). HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 824,2811; знайдено 825,2899 (M+H).

Стадія E:

0,20 г продукту Стадії D (0,24 ммоль) розчинили в 0,5 мл ДХМ і охолодили до 0 °С. Додали 4 мл HBr (33 % розчин в оцтовій кислоті) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додали воду і рН довели до 4 шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчинили в 20 мл етанолу і додали 0,2 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакційну суміш перемішували при 50 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Додали насичений сольовий розчин і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату.

HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 704,2235; знайдено 705,2307 (M+H).

Стадія F:

95 мг продукту Стадії E (0,13 ммоль), 94 мг PPh<sub>3</sub> (0,39 ммоль), 96 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,39 ммоль) і 32 мкл пропан-2-олу (0,39 ммоль) розчинили в 2 мл сухого толуолу і реакційну суміш перемішували при 50 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в 5 мл MeOH, додали 252 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (6,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Метанол випарили при зниженому тиску, до залишку додали воду, рН довели до 4 шляхом додавання 2М розчину HCl, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з

використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 709.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 718,2392; знайдено 719,2469 (M+H).

Приклад 710 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-{2-[(4-метоксибензил)окси]феніл}пропанова кислота

100 мг продукту, отриманого на Стадії D у Прикладі 709, (0,12 ммоль) розчинили в 5 мл MeOH. Додали 252 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Метанол випарили при зниженому тиску, додали воду і pH довели до 4 шляхом додавання 2М HCl. Осаджений неочищений продукт відфільтрували, висушили і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 710.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 796,2498; знайдено 797,2565 (M+H).

15 Приклад 711 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропанова кислота

100 мг продукту, отриманого на Стадії E у Прикладі 709, (0,14 ммоль) розчинили в 5 мл MeOH. Додали 252 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Метанол випарили при зниженому тиску, додали воду і pH довели до 4 шляхом додавання 2 М HCl. Осаджений неочищений продукт відфільтрували, висушили і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 711.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 676,1922; знайдено 677,2005 (M+H).

25 Приклад 712 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-фенілпропанова кислота

Стадія A:

266 мг метил-(2R)-2-[6-бром-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-феніл-пропаноату (Приготування 22) (0,50 ммоль), 312 мг 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразолу (1,50 ммоль), 488 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 ммоль) і 54 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,075 ммоль) розчинили у суміші 8 мл 2-Ме-ТГФ і 1 мл води і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 30 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили водою, pH довели до 3-4 шляхом додавання 2М HCl і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання метил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(1-метилпіразол-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-феніл-пропаноату.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 534,1129; знайдено 535,1210 (M+H).

Стадія B:

40 99 мг метил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(1-метилпіразолу-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-феніл-пропаноату (0,185 ммоль), 97 мг PPh<sub>3</sub> (0,37 ммоль), 85 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,37 ммоль) і 53 мг 2-(морфолін-4-іл)етанолу (0,37 ммоль) розчинили в 3 мл сухого толуолу і реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів.

Стадія C:

50 Продукт Стадії B гідролізували при кімнатній температурі в 5 мл метанолу-води (9:1), що містить NaOH (5 м/м %). Після завершення реакції суміш розбавили водою, pH довели до 6 шляхом додавання 2М HCl і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ для отримання Прикладу 712.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ : 633,1813; знайдено 634,1894 (M+H).

Приклад 713 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-{3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

55 Стадія A:

250 мг етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приготування 25) (0,40 ммоль), 315 мг PPh<sub>3</sub> (1,20 ммоль) і 276 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (1,20 ммоль) розчинили в 3 мл метанолу. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з

використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

HRMS: розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClIn<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 638,0139; знайдено 639,0222 (M+H).

Стадія B:

5 291 мг продукту, отриманого на стадії A, (0,40 ммоль), 352 мг 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (1,60 ммоль), 652 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 ммоль) і 19 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,04 ммоль) розчинили у суміші 2,4 мл діоксану і 1,2 мл води, і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили водою, рН довели до 3-4 шляхом додавання 2M HCl, і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(3-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату.

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClIn<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 604,1435; знайдено 605,1518 (M+H).

Стадія C:

15 146 мг продукту, отриманого на Стадії B, (0,24 ммоль), 197 мг PPh<sub>3</sub> (0,75 ммоль), 152 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилату (0,75 ммоль) і 108 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (0,75 ммоль) розчинили в 4 мл сухого толуолу і реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Суміш концентрували при зниженому тиску і отриманий неочищений продукт гідролізували при кімнатній температурі в 5 мл метанолу-води (9:1), що містить NaOH (5 м/м %). Після завершення реакції суміш розбавили водою, рН довели до 6 шляхом додавання 2M HCl і суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ для отримання Прикладу 713.

25 HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClIn<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 702,2279; знайдено 703,2362 (M+H).

Приклад 714 (2R)-2-[(6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)пропанова кислота

Суміш 200 мг (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(2-фурил)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приклад 209) (0,30 ммоль) і 300 мг NCS (2,25 ммоль) в 5 мл хлороформу перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Суміш розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ для отримання Прикладу 714.

35 HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 730,1186; знайдено 731,1251 (M+H).

Приклад 715 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(тіофен-3-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія A:

40 462 мг етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропаноату (Приготування 25) (0,8 ммоль), 336 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-тієніл)-1,3,2-діоксаборолану (1,6 ммоль), 58 мг Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,08 ммоль) і 521 мг карбонату цезію (1,6 ммоль) розчинили в 8 мл діоксану і 2 мл води і нагрівали в атмосфері азоту при 110 °C протягом 7 хвилин у мікрохвильовому реакторі. До реакційної суміші додали воду, рН довели до 4-5 за допомогою 2M HCl, і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням гептану і етилацетату як елюентів.

Стадія B:

50 140 мг продукту, отриманого на Стадії A, (0,24 ммоль) розчинили у 10 мл MeOH, додали 202 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (4,80 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OAc (рН довели до 4 за допомогою AcOH) і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 715.

55 HRMS: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 552,0580; знайдено 553,0647 (M+H).

Приклад 716 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл]феніл]-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

i

Приклад 717 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл]феніл}-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

5 297 мг 4-хлор-5-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 1с) (1,00 ммоль), 398 мг 2-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Приготування 5t) (1,20 ммоль), 73 мг PdCl<sub>2</sub> × dpfp (0,10 ммоль) і 978 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 ммоль) розчинили у 10 мл діоксану і 2,5 мл води, і нагрівали в атмосфері азоту при 60 °С протягом 90 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 5-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-4-хлор-тієно[2,3-d]піримідину.

Стадія В:

15 192 мг продукту, отриманого на Стадії А, (0,51 ммоль) розчинили в 5 мл сухого ТГФ в атмосфері N<sub>2</sub> і охолодили до -78 °С з сухим льодом-ацетоном. Додали 308 мкл LDA (0,62 ммоль у 2М ТГФ, EtPh) і перемішували протягом 1 години, потім додали 163 мг йоду (0,64 ммоль) і суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш розбавили Et<sub>2</sub>O, промили насиченим розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 5-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-4-хлор-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину.

Стадія С:

25 50 мг продукту, отриманого на Стадії В, (0,1 ммоль) розчинили у 2 мл діоксану, а потім додали 72 мг 2-(2,3-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,30 ммоль), 7,3 мг Pd(dpfp)Cl<sub>2</sub> (0,01 ммоль), 98 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 ммоль) і 0,5 мл води. Суміш нагрівали в атмосфері азоту до 60 °С протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і EtOAc як елюентів для отримання 5-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-4-хлор-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідину.

Стадія D:

30 165 мг продукту, отриманого на Стадії С, розчинили в 2 мл ізопропанолу. Додали 112 мг етил-(2R)-2-гідрокси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти (Приготування 3ad) (0,50 ммоль) і 326 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С протягом 2 години. Потім її розбавили водою, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Потім суміш розчинили в 5 мл MeOH, 141 мг LiOH × H<sub>2</sub>O (3,35 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OAc (рН довели до 4 за допомогою AcOH) і MeCN як елюентів для отримання (2R)-2-[5-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-метоксифеніл)пропанової кислоти як суміші діастереомерів.

Стадія Е:

45 До 77 мг продукту, отриманого на Стадії D, (0,12 ммоль), 82 мг 1-метил-4-проп-2-ініл-піперазину (0,60 ммоль), 2,7 мг Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,012 ммоль), 8,5 мг BuPAD<sub>2</sub> (0,024 ммоль) і 2,3 мг йодиду міді(І) (0,012 ммоль) додали 1 мл DIPA, і суміш нагрівали в атмосфері азоту до 120 °С протягом 40 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 40 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OAc (рН довели до 4 за допомогою AcOH) і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 716 і Прикладу 717. Діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 716. HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 702,1879; знайдено 703,1963 (M+H). Діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 717. HRMS: розраховано для C<sub>37</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 702,1879; знайдено 703,1947 (M+H).

Приклад 718 (2R)-2-[[[6-(5-хлорфуран-2-іл)-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)пропанова кислота

Стадія А:

55 700 мг 5-бром-4-хлор-6-(5-хлор-2-фурил)тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 2d) (2,0 ммоль), 581 мг етил-(2R)-3-(4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідроксипропанової кислоти (Приготування 3as) (2,4 ммоль) і 1,955 г карбонату цезію (6,0 ммоль) перемішували при 70 °С в 10 мл сухого трет-бутанолу доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш охолодили до кімнатної температури, а потім додали 10 мл води, 947 мг 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси[етил]-4-метил-піперазину (Приготування 5b) (2,4 ммоль) і 141 мг AtaPhos (0,2 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім додали сольовий розчин і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням  $\text{EtOAc}$  і  $\text{MeOH}$  як елюентів для отримання етил-(2R)-2-[6-(5-хлор-2-фурил)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(4-фтор-2-метокси-феніл)пропаноату.

Стадія В:

560 мг продукту, отриманого на Стадії А, (0,75 ммоль) розчинили в 20 мл діоксану-води (1:1) і додали 632 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (15,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів; діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 718. HRMS: розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ : 714,1482; знайдено 715,1553 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Приклад 719 (2R)-2-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-(проп-1-ен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Приклад 720 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-(проп-1-ен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

Суміш 0,421 г 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 24b) (1,0 ммоль), 0,207 мл 2-ізопропеніл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,1 ммоль), 0,303 г  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1,1 ммоль), 0,173 г  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,15 ммоль) і 5 мл 2-Ме-ТГФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 15 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розбавили 50 мл дихлорметану і фільтрували через шар целіту. Целіт промили ДХМ і фільтрат випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-ізопропеніл-тієно[2,3-d]піримідину.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,95 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,25 (дд, 1H), 5,33 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,77 (м 1H).

Стадія В:

Суміш 0,12 г продукту Стадії А (0,36 ммоль), 0,193 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-фенілпропаноату (Приготування 3aг) (1,07 ммоль), 0,466 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,43 ммоль) і 4 мл сухого  $\text{DMSO}$  нагрівали при 80 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили ДХМ і сольовим розчином, нейтралізували за допомогою 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарили при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт розчинили у 10 мл  $\text{MeOH}$ -ТГФ (1:1), додали 227 мг  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (5,5 ммоль) і суміш перемішували при 45 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували за допомогою 2М  $\text{HCl}$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 0,1 % водного розчину  $\text{TFA}$  і  $\text{MeCN}$  як елюентів для отримання Прикладу 719, як діастереомеру, який елюється раніше [HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : 464,0961; знайдено 465,1054 ( $\text{M}+\text{H}$ )] і Прикладу 720, як діастереомеру, який елюється пізніше [HRMS: розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : 464,0961; знайдено 465,1028 ( $\text{M}+\text{H}$ )].

Приклад 721 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-етенілтієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-фенілпропанова кислота

Стадія А:

Суміш 550 мг 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-йодо-тієно[2,3-d]піримідину (Приготування 24b) (1,3 ммоль), 0,245 мл 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (1,43 ммоль), 0,397 г  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1,43 ммоль), 0,227 г  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,195 ммоль) і 6 мл 2-МеТНФ нагрівали в атмосфері азоту при 100 °C протягом 15 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Суміш розбавили 50 мл ДХМ і фільтрували через шар целіту. Целіт промили ДХМ і фільтрат випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану і  $\text{EtOAc}$  як елюентів для отримання 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфеніл)-6-вініл-тієно[2,3-d]піримідину.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,94 (с, 1H), 7,59 (дм, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,24 (дм, 1H), 6,44 (дд, 1H), 5,90 (д, 1H), 5,54 (д, 1H), 2,04 (с, 3H).

Стадія В:

Суміш 150 мг продукту Стадії А (0,47 ммоль), 0,252 г метил-(2R)-2-гідрокси-3-фенілпропаноату (Приготування 3аg) (1,4 ммоль), 0,456 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 ммоль), і 5 мл сухого DMSO нагрівали при 80 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили ДХМ і сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, і фази відокремили. Водний шар екстрагували ДХМ, об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили при зниженому тиску. Неочищений продукт розчинили в 10 мл MeOH-THF (1:1), 0,196 г LiOH × H<sub>2</sub>O (4,67 ммоль) і суміш перемішували при 45 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 0,1 % водного розчину TFA і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 721 як діастереомеру, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 450,0805; знайдено 451,0893 (M+H).

Загальна методика (XXb)

Відповідну кислоту розчинили у відповідному спирті (20 мл/г), що містить 1 % конц. сірчаної кислоти, і суміш перемішували при 70 °С доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. До суміші додали воду і суміш нейтралізували NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищений складний ефір очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XXc)

1 екв. відповідної кислоти розчинили в ДМФ (10 мл/ммоль), потім додали 1,1 екв. відповідного алкілгалогеніду, 2 екв. NaI і 2 екв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> атмосфері доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XXXIIa)

1 екв. етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 30), 1,5 екв. боронової кислоти, 2 екв. карбонату цезію, 0,05 екв. Pd(OAc)<sub>2</sub> і 0,05 екв. <sup>t</sup>BuX-Phos помістили в колбу. Додали 8 мл/ммоль ТГФ і 2 мл/ммоль води, і потім суміш перемішували при 70 °С в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів для отримання відповідної проміжної сполуки як суміші діастереомерів. Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Діастереомери виділили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

Загальна методика (XXXIIb):

1 екв. етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-гідроксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 31), 2 екв. відповідного спирту і 2 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (4 мл/ммоль), потім додали 2 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (25 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XXXIIIc)

1 екв. етил-(2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-йодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 30), 3 екв. відповідного алкіну, 0,1 екв. CuI, 0,05 екв. біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлориду і DIPA (4 мл/0,1 ммоль) перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини видалили у вакуумі, залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії. Продукт розчинили в діоксані:H<sub>2</sub>O=1:1 (25 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, підкислили 2M HCl і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XXXIV)

1 екв. етил-(2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 4v), 1,2 екв. відповідної похідної боронової кислоти, 3 екв. карбонату цезію та 0,1 екв. AtaPhos помістили в колбу. Додали 2,5 мл діоксану і 2,5 мл води, і суміш перемішували при 70 °C в атмосфері аргону доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням EtOAc і MeOH як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані:воді 1:1 (8 мл/ммоль), додали 5 екв. NaOH, і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, підкислили 2M HCl і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XXXV)

1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-гідрокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 6u), 3 екв. відповідного спирту і 3 екв. PPh<sub>3</sub> розчинили в сухому толуолі (20 мл/ммоль), потім додали 3 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. До цього проміжного продукту додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O і діоксан:H<sub>2</sub>O 1:1 (15 мл/ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XXXVI)

1 екв. етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[[2-(2-хлорпіримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноату (0,24 ммоль Приготування 29), 2 екв. відповідної похідної боронової кислоти, 0,04 екв. біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлориду, 2M розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 мл/ммоль) і діоксану (2,5 мл/ммоль) перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при 90 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім додали LiOH × H<sub>2</sub>O (416 мг/ммоль), і суміш перемішували доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, підкислили 2M HCl і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів.

## Загальна методика (XXXVII)

1 екв. параформальдегіду 3 екв. NaI розчинили в ДХМ (10 мл/ммоль параформальдегіду) і додали 2,5 екв. відповідного алканойлхлориду (розчиненого в 1 мл/ммоль ДХМ). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш фільтрували і концентрували у вакуумі.

## Загальна методика (XXXVIII)



1 екв. відповідної фенольної похідної, 3 екв. відповідного спирту і 3 екв.  $\text{PPh}_3$  розчинили в сухому толуолі (20 мл/ммоль), потім додали 3 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при температурі  $50^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. До цього проміжного продукту додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  і діоксан: $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (15 мл/ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $\text{HCl}$ , екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

#### Загальна методика (XXXIX)

1 екв. Приготування 38, 3 екв. відповідного спирту і 3 екв.  $\text{PPh}_3$  розчинили в сухому толуолі (20 мл/ммоль), потім додали 3 екв. ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH як елюентів. До цього проміжного продукту додали 10 екв.  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$  і діоксану: $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (15 мл/ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М  $\text{HCl}$ , екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів.

Приклад 722 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-гідроксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

220 мг (0,25 ммоль) Прикладу 30 розчинили в 5 мл ДХМ і обробили  $\text{BBr}_3$  (0,625 мл, 1 М в ДХМ) при температурі  $40^\circ\text{C}$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, рН довели до 7 за допомогою насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 722.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 860,2559; знайдено 431,1340 (M+2H).

Приклад 723 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(пропан-2-ілокси)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-ізопропоксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 723.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 902,3029; знайдено 452,1607 (M+2H).

Приклад 724 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксіетокси)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-(2-метоксіетокси)фенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 724.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$ : 918,2978; знайдено 460,1564 (M+2H).

Приклад 725 (2R)-3-[2-{[2-(бензилокси)феніл]піримідин-4-іл}метокси]феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-бензилоксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 725.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{53}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 950,3029; знайдено 476,1587 (M+2H).

Приклад 726 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-етилфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib), і 2-етилфенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 726.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$ : 872,2923; знайдено 437,1541 (M+2H).

Приклад 727 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-[2-(трифторметил)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-(трифторметил)фенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 727.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 912,2484; знайдено 913,2554 (M+H).

Приклад 728 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-[2-(гідроксиметил)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-(гідроксиметил)фенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 728.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 875,2804 (M+H).

Приклад 729 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [2-[4-метокси-2-(трифторметил)феніл]піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9e) як відповідний спирт, отримали Приклад 729.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>43</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 942,2589; знайдено 943,2636 (M+H).

Приклад 730 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-(3-метоксипіридин-4-іл)піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVI) і 3-метоксипіридин-4-боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 730.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 875,2668; знайдено 438,6420 (M+2H).

Приклад 731 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-(2,5-диметилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVI) і 2,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 731.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 873,2875; знайдено 437,6516 (M+2H).

Приклад 732 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-(5,6-диметилпіридин-3-іл)піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVI) і 2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 732.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 873,2875; знайдено 473,6524 (M+2H).

Приклад 733 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-(2,4-диметоксифеніл)піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2,4-диметоксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 733.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 904,2821; знайдено 453,1494 (M+2H).

Приклад 734 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-(5-метокси-2-метилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVI) і 5-метокси-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 734.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 889,2825; знайдено 445,6481 (M+2H).

Приклад 735 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({2-(2-метоксипіридин-4-іл)піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVI) і 2-метоксипіридин-4-боронову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 735.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 875,2668; знайдено 438,6420 (M+2H).

Приклад 736 (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-({1-(піридин-4-ілметил)-1H-піразол-5-іл}метокси)феніл]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(4-піридилметил)піразол-5-іл]метанол (Приготування 9e) як відповідний спирт, отримали Приклад 736.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 847,2719; знайдено 424,6432 (M+2H).

Приклад 737 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2-метоксифеніл)піразол-3-іл]метанол (Приготування 9el) як відповідний спирт, отримали Приклад 737.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 862,2716; знайдено 863,2783 (M+H).

Приклад 738 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2-метоксифеніл)піразол-5-іл]метанол (Приготування 9em) як відповідний спирт, отримали Приклад 738.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 862,2716; знайдено 863,2807 (M+H).

Приклад 739 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [[1-(2-метоксифеніл)метил]піразол-5-іл]метанол (Приготування 9en) як відповідний спирт, отримали Приклад 739.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 876,2872; знайдено 439,1519 (M+2H).

Приклад 740 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[1-(2-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (Ia) і [1-(2-метоксифеніл)метил]піразол-3-іл]метанол (Приготування 9eo) як відповідний спирт, отримали Приклад 740.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 876,2872; знайдено 439,1490 (M+2H).

Приклад 741 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-етил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIV) і 1-[2-[2-хлор-3-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метил-піперазин (Приготування 5u) як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 741 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 888,2872; знайдено 445,1515 (M+2H).

Приклад 742 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{2-бром-3-хлор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIV) і 1-[2-[3-бром-2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метил-піперазин (Приготування 5v) як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 742 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>41</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 938,1664; знайдено 470,0914 (M+2H).

Приклад 743 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{2,3-дихлор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIV) і 1-[2-[2,3-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феноксид]етил]-4-метил-піперазин (Приготування 5w) як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 743 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 894,2169; знайдено 448,1157 (M+2H).

Приклад 744 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

657 мг (0,95 ммоль) етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8o), 411 мг (1,9 ммоль) 2[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанолу (Приготування 9bp) і 498 мг (1,9 ммоль) трифенілфосфіну розчинили в 25 мл абс. толуолу, потім додали 437 мг (1,9 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в 10 мл діоксану-води 1:1 і додали 420 мг (10 ммоль) LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 M HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували

при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 744.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_6\text{FSCl}$ : 860,2559; знайдено 431,1368 (M+2H).

5 Приклад 745 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

470 мг (0,55 ммоль) етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-{[2-метилсульфанілпіримідин-4-іл]метокси}феніл]пропаноату (Приготування 10d), 231 мг (1,65 ммоль) 2-фторфенілборонової кислоти і 315 мг (1,65 ммоль) міді(I), тіофенкарбоксилату розчинили в 10 мл сухого ТГФ, потім додали 95 мг (0,0825 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Суміш перемішували при 70 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в 5 мл діоксану-води 1:1 і додали 231 мг (5,5 ммоль)  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 745.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{47}\text{H}_{43}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 876,2672; знайдено 439,1426 (M+2H).

25 Приклад 746 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(діетиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXV) і N,N-діетилетаноламін як відповідний спирт, отримали Приклад 746.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 835,2407; знайдено 836,2482 (M+H).

30 Приклад 747 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-[етил(метил)аміно]етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXV) і 2-(N-метилетиламін)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 747.

35 HRMS: розраховано для  $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 821,225; знайдено 822,2324 (M+H).

Приклад 748 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-[циклопропіл(метил)аміно]етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

40 Використовуючи Загальну методику (XXXV) і 2-(циклопропіл(метил)аміно)етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 748.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 833,225; знайдено 834,2344 (M+H).

Приклад 749 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-гідроксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

45 244 мг (0,283 ммоль) Прикладу 30 розчинили в 6 мл ДХМ і обробляли 0,71 мл  $\text{BBr}_3$  (1М в ДХМ) при 40 °C доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Суміш розбавили водою, рН довели до 7 за допомогою насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 749.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$ : 846,2403; знайдено 424,1281 (M+2H).

55 Приклад 750 (2R)-3-[2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) і (1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метанол (Приготування 9dt) як відповідний спирт, отримали Приклад 750.

HRMS: розраховано для  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$ : 757,2501; знайдено 379,6326 (M+2H).

Приклад 751 (2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((2,5-диметилпіридин-4-іл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і 2,5-диметилпіридин-4-боронової кислоти пінаконовий складний ефір як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 751.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 818,2454; знайдено 410,1319 (M+2H).

Приклад 752 (2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл)метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику IIa і [1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл]метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 752.

HRMS: розраховано для C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 743,2344; знайдено 744,2422 (M+H).

Приклад 753 (2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((2-(2-метоксіетокси)феніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і 2-(2-метоксіетокси)фенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 753.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 863,2556; знайдено 864,2656 (M+H).

Приклад 754 (2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((1-(2-етоксіетил)-1H-піразол-5-іл)метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIa) і [1-(2-етоксіетил)піразол-5-іл]метанол (Приготування 9ер) як відповідний спирт, отримали Приклад 754.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 773,245; знайдено 774,2551 (M+H).

Приклад 755 (2R)-3-(2-((1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси)феніл)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)пропанова кислота

212 мг (0,317 ммоль) етил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-диметиламіноетокси]феніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8n), 147 мг (0,95 ммоль) 1-(трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метанолу (Приготування 9dt) і 249 мг (0,95 ммоль) трифенілфосфіну розчинили в 10 мл абс. толуолу, потім додали 222 мг (0,96 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в 7 мл діоксану і 7 мл води і додали 133 мг (3,17 ммоль) LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 M HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 755.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 775,2407; знайдено 776,2498 (M+H).

Приклад 756 етил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (IIa), Стадія A і [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанол (Приготування 9br) як відповідний спирт, отримали Приклад 756.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 847,2607; знайдено 424,6386 (M+2H).

Приклад 757 (2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (IIb) і 2-фторфенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, отримали Приклад 757.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 807,2094; знайдено 808,2171 (M+H).

Приклад 758 (2R)-2-((5R<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-феноксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси-3-(2-((2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропанова кислота

i

Приклад 759 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-феноксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIa) і 4-феноксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, виділили діастереомер, який елюється раніше, як Приклад 758 [HRMS: розраховано для C<sub>53</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 948,3072; знайдено 475,1602 (M+2H)] і діастереомер, який елюється пізніше, як Приклад 759 [HRMS: розраховано для C<sub>53</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 948,3072; знайдено 475,1602 (M+2H)].

Приклад 760 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Приклад 761 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-метоксифеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIa) і 4-метоксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, виділили діастереомер, який елюється раніше, як Приклад 760 [HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 886,2 915; знайдено 444,1536 (M+2H)] і діастереомер, який елюється пізніше, як Приклад 761 [HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 886,2915; знайдено 444,1525 (M+2H)].

Приклад 762 (2R)-2-[[6-[4-(бензилокси)феніл]-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIa) і 4-бензилоксифенілборонову кислоту як відповідну похідну боронової кислоти, виділили діастереомер, який елюється пізніше, як Приклад 762.

HRMS: розраховано для C<sub>54</sub>H<sub>51</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 962,3228; знайдено 482,1698 (M+2H).

Приклад 763 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Приклад 764 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і N-(2-гідроксіетил)морфолін як відповідний спирт, виділили діастереомер, який елюється раніше, як Приклад 763 [HRMS: розраховано для C<sub>53</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S: 985,3600; знайдено 493,6883 (M+2H)] і діастереомер, який елюється пізніше, як Приклад 764 [HRMS: розраховано для C<sub>53</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S: 985,3600; знайдено 493,6876 (M+2H)].

Приклад 765 (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(2-фенілетокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Приклад 766 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(2-фенілетокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 2-фенілетанол як відповідний спирт, виділили діастереомер, який елюється раніше, як Приклад 765 [HRMS: розраховано для C<sub>55</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 976,3385; знайдено 489,1787 (M+2H)] і діастереомер, який елюється пізніше, як Приклад 766 [HRMS: розраховано для C<sub>55</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 976,3385; знайдено 489,1743 (M+2H)].

Приклад 767 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[(2-метилбензил)окси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 2-метилбензиловий спирт як відповідний спирт, отримали Приклад 767 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>55</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 976,3385; знайдено 489,1774 (M+2H).

Приклад 768 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[(4-метилбензил)окси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 4-метилбензиловий спирт як відповідний спирт, отримали Приклад 768 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$ : 976,3385; знайдено 489,1775 (M+2H).

Приклад 769 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(піридин-2-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 2-піридинметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 769 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$ : 963,3181; знайдено 482,6681 (M+2H).

Приклад 770 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[(4-метоксибензил)окси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 4-метоксибензиловий спирт як відповідний спирт, отримали Приклад 770 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{55}H_{53}ClN_6O_8S$ : 992,3334; знайдено 497,1725 (M+2H).

Приклад 771 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і (1-метил-1H-піразол-5-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 771 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$ : 966,329; знайдено 484,1700 (M+2H).

Приклад 772 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(піридин-3-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 3-піридинметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 772 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$ : 963,3181; знайдено 482,6673 (M+2H).

Приклад 773 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[(3-метилбензил)окси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 3-метилбензиловий спирт як відповідний спирт, отримали Приклад 773 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$ : 976,3385; знайдено 489,1780 (M+2H).

Приклад 774 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(піридин-4-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 4-піридинметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 774 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$ : 963,3181; знайдено 482,6644 (M+2H).

Приклад 775 (2R)-2-[(6-{4-[(4-хлорбензил)окси]феніл}-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 4-хлорбензиловий спирт як відповідний спирт, отримали Приклад 775 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{54}H_{50}Cl_2N_6O_7S$ : 996,2839; знайдено 499,1510 (M+2H).

Приклад 776 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метокси]феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 776 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано:  $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$ : 966,329; знайдено 484,1727 (M+2H).

Приклад 777 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(тіофен-2-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 2-тіофенметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 777 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{52}H_{49}ClN_6O_7S_2$ : 968,2793; знайдено 485,1469 (M+2H).

Приклад 778 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(тіофен-3-ілметокси)феніл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIb) і 3-тіофенметанол як відповідний спирт, отримали Приклад 778 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано:  $C_{52}H_{49}ClN_6O_7S_2$ : 968,2793; знайдено 485,1450 (M+2H).

Приклад 779 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-  
5 [(1-метил-1H-піразол-3-іл)метокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{1-(2,2,2-  
трифторетил)-1H-піразол-5-іл}метокси) феніл)пропанова кислота

216 мг (0,25 ммоль) Приготування 32, 84 мг (0,75 ммоль) (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанолу і 197 мг (0,75 ммоль)  $PPh_3$  розчинили в 5 мл толуолу, потім додали 173 мг (0,75 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH. До цього проміжного продукту додали 105 мг  $LiOH \times H_2O$  (2,5 ммоль), 5 мл діоксану і 5 мл  $H_2O$  і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів. Приклад 779 отримали як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{46}H_{46}ClF_3N_8O_6S$ : 930,2902; знайдено 466,1531 (M+2H).

Приклад 780 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-{4-  
20 [(1-метил-1H-піразол-3-іл)метокси]феніл}тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-[2-(2,2,2-  
трифторетокси)феніл]пропанова кислота

215 мг (0,27 ммоль) Приготування 33, 92 мг (0,82 ммоль) (1-метил-1H-піразол-3-іл)метанолу та 215 мг (0,82 ммоль)  $PPh_3$  розчинили в 5 мл толуолу, потім додали 189 мг (0,82 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері  $N_2$  доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і MeOH. До цього проміжного продукту додали 113 мг  $LiOH \times H_2O$  (2,7 ммоль), 5 мл діоксану і 5 мл  $H_2O$  і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2 M HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 780.

HRMS: розраховано для  $C_{42}H_{42}ClF_3N_6O_6S$ : 850,2527; знайдено 426,1333 (M+2H).

Приклад 781 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-  
35 фенілбут-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-  
іл}метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIc) і 4-феніл-1-бутин як відповідний алкін, отримали Приклад 781 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{51}H_{49}ClN_6O_6S$ : 908,3123; знайдено 455,1646 (M+2H).

Приклад 782 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-  
40 феноксипроп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-  
іл}метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIc) і фенілпропагіловий ефір як відповідний алкін, отримали Приклад 782 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{50}H_{47}N_6O_7S$ : 910,2915; знайдено 456,1537 (M+2H).

Приклад 783 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-  
50 фенілпент-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-  
іл}метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIc) і 5-феніл-1-пентін як відповідний алкін, отримали Приклад 783 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{52}H_{51}ClN_6O_6S$ : 922,3279; знайдено 462,1712 (M+2H).

Приклад 784 (2R)-2-(((5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-  
55 метоксипроп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-  
іл}метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIc) і метил-пропагіловий ефір як відповідний алкін, отримали Приклад 784 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{45}ClN_6O_7S$ : 848,2759; знайдено 425,1431 (M+2H).



Приклад 785 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[4-(морфолін-4-іл)бут-1-ін-1-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIc), і 4-(3-бутин-1-іл)морфолін як відповідний алкін, отримали Приклад 785 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>52</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 917,3337; знайдено 459,6732 (M+2H).

Приклад 786 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-[3-(морфолін-4-іл)проп-1-ін-1-іл]тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIIIc) і 4-(проп-2-ін-1-іл)морфолін як відповідний алкін, отримали Приклад 786 як діастереомер, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 903,3181; знайдено 452,6657 (M+2H).

Приклад 787 метил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXb) і Приклад 30 як відповідну кислоту і MeOH як відповідний спирт, отримали Приклад 787.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 888,2872; знайдено 889,2942 (M+H).

Приклад 788 пропан-2-іл (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXb) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 2-пропанол як відповідний спирт, отримали Приклад 788.

HRMS: розраховано для C<sub>50</sub>H<sub>50</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 916,3185; знайдено 459,1679 (M+2H).

Приклад 789 2-метоксіетил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXb) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 789.

HRMS: розраховано для C<sub>50</sub>H<sub>50</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 932,3134; знайдено 467,1658 (M+2H).

Приклад 790 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 745 як відповідну кислоту, отримали Приклад 790.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>47</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 904,2985; знайдено 905,3029 (M+H).

Приклад 791 етил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 70 як відповідну кислоту, отримали Приклад 791.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 840,3236; знайдено 841,3319 (M+H).

Приклад 792 етил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(проп-1-ін-1-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

260 мг (0,4 ммоль) етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-проп-1-ін-1-іл-тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8i), 185 мг (1,2 ммоль) 1-(трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метанолу (Приготування 9dt) і 276 мг (1,2 ммоль) трифенілфосфіну розчинили в 7 мл абс. Толуолу, потім додали 315 мг (1,2 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням ДХМ і метанолу як елюентів для отримання Прикладу 792.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 756,2861; знайдено 393,1677 (M+2H).

Приклад 793 етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-гідроксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 722 як відповідну кислоту, отримали Приклад 793.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 888,2872; знайдено 889,2902.

Приклад 794 етил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 750 як відповідну кислоту, отримали Приклад 794.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 785,2814; знайдено 393,6469 (M+2H).

Приклад 795 етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропаноат

657 мг (0,95 ммоль) етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-[3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (Приготування 8o), 411 мг (1,9 ммоль) 2-[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанолу (Приготування 9bp) і 498 мг (1,9 ммоль) трифенілфосфіну розчинили в 25 мл абс. толуолу, потім додали 437 мг (1,9 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Леткі речовини випарили при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням етилацетату і метанолу як елюентів для отримання Прикладу 795.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 888,2872; знайдено 445,1502 (M+2H).

Приклад 796 етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-({2-[2-(2-метоксіетокси)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 724 як відповідну кислоту, отримали Приклад 796.

HRMS: розраховано для C<sub>51</sub>H<sub>52</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 946,3291; знайдено 474,1723 (M+2H).

Приклад 797 етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 114 як відповідну кислоту, отримали Приклад 797.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 890,2829; знайдено 446,1503 (M+2H).

Приклад 798 етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(піперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-гідроксифеніл)піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 749 як відповідну кислоту, отримали Приклад 798.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 875,2812 (M+H).

Приклад 799 2-метоксіетил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 757 як відповідну кислоту і 2-брометилметиловий ефір як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 799.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 865,2512; знайдено 866,2581 (M+H).

Приклад 800 2-метоксіетил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-[2-({2-[2-(2-метоксіетокси)феніл]піримідин-4-іл}метокси)феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXb) і Приклад 753 як відповідну кислоту і 2-метоксіетанол як відповідний спирт, отримали Приклад 800.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>49</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 921,2974; знайдено 461,6576 (M+2H).

Приклад 801 етил-(2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-[етил(метил)аміно]етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл}метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 747 як відповідну кислоту, отримали Приклад 801.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 849,2563; знайдено 850,2645 (M+H).

Приклад 802 2-метоксіетил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 750 як відповідну кислоту і 2-брометилметиловий ефір як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 802.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 815,2919; знайдено 816,3029 (M+H).

Приклад 803 2-метоксіетил-(2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-[етил(метил)аміно]етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 747 як відповідну кислоту і 2-брометилметиловий ефір як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 803.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 879,2669; знайдено 880,2722 (M+H).

Приклад 804 етил-(2R)-3-[2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 755 як відповідну кислоту, отримали Приклад 804.

HRMS: розраховано для C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 803,272; знайдено 804,2792 (M+H).

Приклад 805 2-метоксіетил-(2R)-3-[2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл]-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 755 як відповідну кислоту і 2-брометилметиловий ефір як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 805.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 833,2825; знайдено 834,2926 (M+H).

Приклад 806 етил-(2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[[2-(2-метоксіетокси)феніл]піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 753 як відповідну кислоту, отримали Приклад 806.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 891,2869; знайдено 446,6493 (M+2H).

Приклад 807 етил-(2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXa) і Приклад 757 як відповідну кислоту, отримали Приклад 807.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S(HCl): 835,2407; знайдено 836,2449 (M+H).

Приклад 808 2,2,2-трифторетил-(2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

250 мг (0,286 ммоль) Прикладу 30 розчинили в 10 мл ДХМ, потім додали 41 мкл (0,572 ммоль) 2,2,2-трифторетанолу, 223 мг (0,429 ммоль) PyBOP і 80 мкл (0,572 ммоль) триетиламіну. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалася припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 808.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 956,2746; знайдено 957,2821 (M+H).

Приклад 809 2,3-дигідро-1H-інден-5-іл (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

438 мг (0,5 ммоль) Прикладу 30, 134 мг (1 ммоль) 5-інданолу і 140 мкл (1 ммоль) триетиламіну розчинили в 10 мл ДХМ, потім додали 520 мг (1 ммоль) PyBOP при температурі 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалася припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 809.

HRMS: розраховано для C<sub>56</sub>H<sub>52</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 990,3342; знайдено 496,1739 (M+2H).

Приклад 810 [[(2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноїл]окси]метил-2,2-диметилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і хлорметилпівалат як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 810.

HRMS: розраховано для C<sub>53</sub>H<sub>54</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 988,3396; знайдено 495,175 (M+2H).

Приклад 811 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 811.

HRMS: розраховано для C<sub>52</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 986,2876; знайдено 494,1504 (M+2H).

Приклад 812 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 812.

HRMS: розраховано для C<sub>51</sub>H<sub>51</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S: 959,3243; знайдено 480,6699 (M+2H).

Приклад 813 2-(диметиламіно)етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

500 мг (0,571 ммоль) Прикладу 30 розчинили в 3 мл ДХМ, потім додали 102 мг (1,142 ммоль) N,N-диметилетаноламіну, 594 мг (1,142 ммоль) РУБОР і 160 мкл (1,142 ммоль) триетиламіну. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили водою, обробили NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 813.

HRMS: розраховано для C<sub>51</sub>H<sub>53</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 945,3451; знайдено 473,6805 (M+2H).

Приклад 814 2-(2-метоксіетокси)етил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 1-бром-2-(2-метоксіетокси)етан як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 814.

HRMS: розраховано для C<sub>52</sub>H<sub>54</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 976,3396; знайдено 489,1763 (M+2H).

Приклад 815 октил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 1-бромоктан як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 815.

HRMS: розраховано для C<sub>55</sub>H<sub>60</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>FSCl: 986,3968; знайдено: 987,4025 (M+H).

Приклад 816 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 114 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 816.

HRMS: розраховано для C<sub>50</sub>H<sub>48</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 947,3043; знайдено 948,3137 (M+H).

Приклад 817 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 750 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 817.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 842,3029; знайдено 422,1599 (M+2H).

Приклад 818 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 757 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 818.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>43</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 892,2621; знайдено 893,2671 (M+H).

Приклад 819 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-[[2-(2-метоксіетокси)феніл]піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 753 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 819.

HRMS: розраховано для C<sub>50</sub>H<sub>50</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 948,3083; знайдено 475,1624 (M+2H).

Приклад 820 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 750 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 820.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 869,2661; знайдено 870,2700 (M+H).

Приклад 821 {(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропаноїл]окси}метил-2,2-диметилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 750 як відповідну кислоту і 4-хлорметилпівалат як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 821.

HRMS: розраховано для C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 871,3182; знайдено 872,3248 (M+H).

Приклад 822 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-{2-[етил(метил)аміно]етокси}-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 747 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 822.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 906,2778; знайдено 907,2874 (M+H).

Приклад 823 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-{2-[етил(метил)аміно]етокси}-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 747 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 823.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 933,2411; знайдено 934,2522 (M+H).

Приклад 824 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 755 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 824.

HRMS: розраховано для C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 887,2567; знайдено 888,2638 (M+H).

Приклад 825 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-3-{2-[(1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл)метокси]феніл}-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(2,3-дифторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 755 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 825.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 860,2935; знайдено 861,2966 (M+H).

Приклад 826 (2R)-2-[[5R<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

1 екв. етил-(2R)-2-[[5R<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-[2-[(2-метилсульфаніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл]пропаноату (Приготування 10e), 3,0 екв. [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанолу (Приготування 9br) і 3,0 екв. міді(I), тіофенкарбоксилату розчинили в сухому ТГФ (0,1 М для Приготування 10e), а потім додали 0,15 екв. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Суміш перемішували при температурі 70 °C в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2M HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5 mM водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 826.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 438,1443 (M+2H).

Приклад 827 (2S)-2-[[5R<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-{2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

i

Приклад 828 (2S)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

1 екв. етил-(2S)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноату (Приготування 10f), 3,0 екв. [2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метанолу (Приготування 9bp) і 3,0 екв. міді(I), тіофенкарбоксилату розчинили в сухому ТГФ (0,1 М для Приготування 10f), а потім додали 0,15 екв. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Суміш перемішували при 70 °С в атмосфері азоту доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений проміжний продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Отриманий проміжний продукт розчинили в діоксані-воді 1:1 (10 мл/ммоль) і додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 5 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів. Діастереомер, який елюється пізніше, виділили як Приклад 827.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 438,1437 (M+2H).

Діастереомер, який елюється раніше, виділили як Приклад 828.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 874,2716; знайдено 438,1422 (M+2H).

Приклад 829 етил-(2S)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Виходячи з Прикладу 827 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 829.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 902,3029; знайдено 452,1575 (M+2H).

Приклад 830 етил-(2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Виходячи з Прикладу 826 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 830.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 902,3029; знайдено 452,1574 (M+2H).

Приклад 831 етил-(2S)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропаноат

Виходячи з Прикладу 828 і використовуючи Загальну методику (ХХА), отримали Приклад 831.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 902,3029; знайдено 903,3066 (M+H).

Приклад 832 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-гідроксиметил)феніл]піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

1 екв. Прикладу 857 і 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O розчинили в H<sub>2</sub>O: діоксані (10 мл/ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 1М розчину HCl і екстрагували EtOAc. Органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 832.

HRMS: розраховано для C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 819,2294, знайдено: 820,2373 (M+H).

Приклад 833 (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(6-метил-2,6-діазаспіро[3,3]гепт-2-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

319 мг (0,41 ммоль) Приготування 6v, 256 мг (1,64 мг) Приготування 34 і 323 мг (1,23 ммоль) PPh<sub>3</sub> розчинили в 4 мл сухого толуолу, а потім додали 283 мг (1,23 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату. Суміш перемішували при температурі 50 °С в атмосфері N<sub>2</sub> доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Толуол випарили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану (ДХМ) і метанолу як елюентів. До цього проміжного продукту додали 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O і діоксану:H<sub>2</sub>O 1:1 (15 мл/ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили

сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 833, як діастереомера, який елюється раніше.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 886,2715, знайдено: 444,1449 (M+H).

Приклад 834 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-йодотієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

1 екв. Приготування 30 і 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O розчинили в H<sub>2</sub>O: діоксані (10 мл/ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 1М розчину HCl і екстрагували EtOAc. Органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 83, як діастереомера, який елюється пізніше.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 906,1463, знайдено: 454,0789 (M+2H).

Приклад 835 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(2-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

90,7 мг Прикладу 834 (0,1 ммоль), 26,6 мг 2-(2-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,12 ммоль), 97,7 мг карбонату цезію (0,3 ммоль), 1,12 мг Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 моль %) і 4,25 мг <sup>1</sup>BuX-Phos (10 моль %) помістили в 4 мл пробірку. Додали 0,5 мл діоксану і 0,5 мл води, а потім перемішували протягом 40 хвилин при температурі 70 °C в атмосфері аргону. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 835.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>FSCl: 874,2715, знайдено: 438,1430 (M+2H).

Приклад 836 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(3-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

90,7 мг Прикладу 834 (0,1 ммоль), 26,6 мг 2-(3-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,12 ммоль), 97,7 мг карбонату цезію (0,3 ммоль), 1,12 мг Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 % моль.) і 4,25 мг <sup>1</sup>BuX-Phos (10 % моль.) помістили у 4 мл пробірку. Додали 0,5 мл діоксану і 0,5 мл води, а потім перемішували протягом 40 хвилин при температурі 70 °C в атмосфері аргону. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М HCl, екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 836.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>FSCl: 874,2715, знайдено: 438,1443 (M+2H).

Приклад 837 (2R)-2-[[5-{3-хлор-2-метокси-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIX) і метанол як відповідний спирт, отримали Приклад 837.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>FSCl: 890,2665, знайдено: 446,1408 і 446,1416 для двох діастереоізомерів.

Приклад 838 (2R)-2-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси-3-(2-{[2-{[<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]метилокси]феніл}піримідин-4-іл]метокси}феніл)пропанова кислота

1 екв. Прикладу 839 і 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O розчинили в H<sub>2</sub>O: діоксані (10 мл/ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 1М розчину HCl і екстрагували EtOAc. Органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 838.

HRMS: розраховано для C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>ClD<sub>3</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 877,2904, знайдено: 878,2997 (M+H).

Приклад 839 етил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]феніл]піримідин-4-іл)метокси]феніл]пропаноат

Використовуючи Загальну методику (Ib - Стадія A) і Приготування 9ег як відповідний спирт, отримали Приклад 839.

HRMS: розраховано для C<sub>49</sub>H<sub>45</sub>ClD<sub>3</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 905,3217, знайдено: 906,3288 (M+H).

Приклад 840 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота

1 екв. Прикладу 842 і 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O розчинили в H<sub>2</sub>O: діоксані (10 мл/ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 1М розчину HCl і екстрагували EtOAc. Органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 840.

HRMS: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 578,1078, знайдено: 579,1140 (M+H).

Приклад 841 (2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

1 екв. Прикладу 843 і 10 екв. LiOH × H<sub>2</sub>O розчинили в H<sub>2</sub>O: діоксані (10 мл/ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 1М розчину HCl і екстрагували EtOAc. Органічні фази висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> і MeCN як елюентів для отримання Прикладу 841.

HRMS: розраховано для C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 762,1715, знайдено: 763,1787 (M+H).

Приклад 842 етил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

1,40 г (2,36 ммоль) Приготування 81, 1,55 г (5,90 ммоль) PPh<sub>3</sub>, 250 мкл MeOH і 20 мл толуолу охолодили до 0 °C і додали 1,36 г (5,90 ммоль) ди-трет-бутил-азодикарбоксилату. Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Потім суміш концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану-EtOAc-MeOH як елюентів для отримання Прикладу 842.

HRMS: розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 606,1392, знайдено: 607,1479 (M+H).

Приклад 843 етил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

1,40 г (2,36 ммоль) Приготування 81, 1,55 г (5,90 ммоль) PPh<sub>3</sub>, 1,27 г (5,90 ммоль) Приготування 9br і 20 мл толуолу охолодили до 0 °C і додали 1,36 г (5,90 ммоль) ди-трет-бутил-азодикарбоксилату. Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Потім суміш концентрували і очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гептану-EtOAc-MeOH як елюентів для отримання Прикладу 843.

HRMS: розраховано для C<sub>43</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 790,2028, знайдено: 791,2123 (M+H).

Приклад 844 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 1 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 844.

HRMS: розраховано для C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>FSCl: 775,2607, знайдено: 776,2689 (M+H).

Приклад 845 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 840 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 845.

HRMS: розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 663,1606, знайдено: 664,1709 (M+H).

Приклад 846 [[(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропаноїл]окси]метил-2,2-диметилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 840 як відповідну кислоту і хлорметилпівалат як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 846.

HRMS: розраховано для C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: 692,1759, знайдено: 693,1793 (M+H).

Приклад 847 октил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат



Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 841 як відповідну кислоту і 1-бром-октан як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 847.

HRMS: розраховано для  $C_{49}H_{48}ClFN_4O_6S$ : 874,2967, знайдено: 875,3002 (M+H).

Приклад 848 2-(диметиламіно)-2-оксоетил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-((2-метоксифеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 841 як відповідну кислоту і 2-хлор-N,N-диметилацетамід як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 848.

HRMS: розраховано для  $C_{45}H_{39}ClFN_5O_7S$ : 847,2243, знайдено: 848,2276 (M+H).

10 Приклад 849 ((2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-((2-метоксифеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропаноїл)оксид метил-2,2-диметилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 841 як відповідну кислоту і хлорметилловий півалат як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 849.

15 HRMS: розраховано для  $C_{47}H_{42}ClFN_4O_6S$ : 876,2396, знайдено: 877,2450 (M+H).

Приклад 850 октил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 1 як відповідну кислоту і 1-бром-октан як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 850. HRMS: розраховано для  $C_{44}H_{52}ClFN_4O_5S$ : 802,3331, знайдено: 803,3381 (M+H).

20 Приклад 851 октил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 840 як відповідну кислоту і 1-бром-октан як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 851.

25 HRMS: розраховано для  $C_{38}H_{40}ClFN_2O_5S$ : 690,2330, знайдено: 691,2373 (M+H).

Приклад 852 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-метоксифеніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 840 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 852.

30 HRMS: розраховано для  $C_{35}H_{28}ClFN_2O_8S$ : 690,1239, знайдено: 691,1323 (M+H).

Приклад 853 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-метокси-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-((2-метоксифеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 841 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 853.

HRMS: розраховано для  $C_{46}H_{36}ClFN_4O_9S$ : 874,1876, знайдено: 875,1976 (M+H).

Приклад 854 ((2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-((2-фторфеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропаноїл)оксид метил-2,2-диметилпропаноат

40 Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 114 як відповідну кислоту і хлорметилпівалат як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 854.

HRMS: розраховано для  $C_{52}H_{51}ClF_2N_6O_7S$ : 976,3196, знайдено: 977,3262 (M+H).

Приклад 855 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-(2-((2-фторфеніл)піримідин-4-іл)метокси)феніл)пропаноат

45 Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 114 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 855.

HRMS: розраховано для  $C_{51}H_{45}ClF_2N_6O_8S$ : 974,2676, знайдено: 488,1406 (M+2H).

Приклад 856 етил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-[2-((2-гидроксиметил)феніл)піримідин-4-іл)метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (Ib) і 2-(гидроксиметил)фенілборонову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 856.

HRMS: розраховано для  $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$ : 902,3029, знайдено: 903,3076 (M+H).

55 Приклад 857 етил-(2R)-2-((5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-3-[2-((2-гидроксиметил)феніл)піримідин-4-іл)метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (IIb) і 2-(гидроксиметил)фенілборонову кислоту як відповідну боронову кислоту, отримали Приклад 857.

60 HRMS: розраховано для  $C_{46}H_{43}CFN_5O_6S$ : 847,2607, знайдено: 848,2649 (M+H).

Приклад 858 1-(ацетилокси)етил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 1-йодетилацетат (Приготування 35a) як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 858.

HRMS: розраховано для C<sub>51</sub>H<sub>50</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 960,3083, знайдено: 481,1627 і 481,1617 для двох діастереомерів (M+2H).

Приклад 859 1-[[2R)-2-[[5S<sub>b</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноїл]окси]етил-2,2-диметилпропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 1-йодетил-2,2-диметилпропаноат (Приготування 35b) як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 859.

HRMS: розраховано для C<sub>54</sub>H<sub>56</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 1002,3553 знайдено: 502,1852 (M+2H).

Приклад 860 1-(пропаноїлокси)етил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 1-йодетилпропаноат (Приготування 35c) як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 860.

HRMS: розраховано для C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 974,324, знайдено: 488,1701 і 488,1717 для двох діастереомерів (M+2H).

Приклад 861 1-[(2-метилпропаноїл)окси]етил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і 1-йодетил-2-метилпропаноат (Приготування 35d) як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 861.

HRMS: розраховано для C<sub>53</sub>H<sub>54</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 988,3397, знайдено: 495,1767 і 495,1793 для двох діастереомерів (M+2H).

Приклад 862 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксиетокси)феніл]піримідин-4-іл]метокси)феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 753 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 862.

HRMS: розраховано для C<sub>51</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S: 975,2716, знайдено: 488,6412 (M+2H).

Приклад 863 (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(2R)-2-[[5S<sub>a</sub>]-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламіно)етокси]-2-метилфеніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-фторфеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 757 як відповідну кислоту і 4-хлорметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 863.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S: 919,2254, знайдено: 920,2332 (M+H).

Приклад 864 1-[(метоксіяцетил)окси]етил-(2R)-2-[[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропаноат

Використовуючи Загальну методику (XXc) і Приклад 30 як відповідну кислоту і Приготування 35e як відповідний алкілгалогенід, отримали Приклад 864.

HRMS: розраховано для C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 990,3189, знайдено: 496,1674 і 496,1678 для двох діастереоізомерів (M+2H).

Приклад 865 (2R)-2-[[5-{3-хлор-2-етокси-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIX) і етанол як відповідний спирт, отримали Приклад 865.

HRMS: розраховано для C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 904,2821, знайдено: 453,1487 і 453,1491 для двох діастереоізомерів.

Приклад 866 (2R)-2-[[5-{3-хлор-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-2-(пропан-2-ілокси)феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}-3-(2-[[2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси]феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXIX) і ізопропанол як відповідний спирт, отримали Приклад 866.

HRMS: розраховано для  $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$ : 918,2978, знайдено: 460,1568 і 460,1573 для двох діастереомерів.

Приклад 867 (2R)-2-([5-{3-хлор-2-гідрокси-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл)пропанова кислота

1 екв. Приготування 38, 10 екв.  $LiOH \times H_2O$  і діоксан:  $H_2O$  1:1 (15 мл/ммоль) додали і суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш розбавили сольовим розчином, нейтралізували 2М  $HCl$ , екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і  $MeCN$  як елюентів для отримання Прикладу 867.

HRMS: розраховано для  $C_{46}H_{42}ClFN_6O_7S$ : 876,2509, знайдено: 439,1343 ( $M+2H$ ).

Приклад 868 (2R)-2-([5-{3-хлор-2-ціано-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVIII) і Приготування 36 як відповідну фенольну похідну і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється раніше, зібрали як Приклад 868.

HRMS: розраховано для  $C_{47}H_{41}ClFN_7O_6S$ : 885,2512; знайдено 443,6351 ( $M+2H$ ).

Приклад 869 (2R)-2-([5-{3-хлор-2-ціано-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл)пропанова кислота

Використовуючи Загальну методику (XXXVIII) і Приготування 36 як відповідну фенольну похідну і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол як відповідний спирт, діастереоізомер, який елюється пізніше, зібрали як Приклад 869.

HRMS: розраховано для  $C_{47}H_{41}ClFN_7O_6S$ : 885,2512; знайдено 443,6339 ( $M+2H$ ).

Приклад 870 (2R)-2-([5-{3-хлор-2-(метоксиметокси)-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл)пропанова кислота

1 екв. Приготування 37 і 10 екв.  $LiOH \times H_2O$  розчинили в  $H_2O$ : діоксані (10 мл/ммоль) і перемішували при кімнатній температурі доти, доки не спостерігалось припинення подальшого перетворення. Потім суміш підкислили 1М розчину  $HCl$  і екстрагували  $EtOAc$ . Органічні фази висушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очистили за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії з використанням 25 мМ водного розчину  $NH_4HCO_3$  і  $MeCN$  як елюентів для отримання Прикладу 870.

HRMS: розраховано для  $C_{48}H_{46}ClFN_6O_8S$ : 920,2770, знайдено: 461,1445 і 461,1460 для двох діастереомерів.

Приклад 871 (2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-(3-хлор-2-метил-4-[2-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилпіперазин-1-іл]етокси]феніл)-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-(2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл)пропанова кислота

Стадія А:

До розчину 144 мг (0,162 ммоль) Прикладу 795 і 66 мг (0,202 ммоль, 1,25 екв.)  $Cs_2CO_3$  у 1 мл ДМФ 162 мкл (0,162 ммоль, 1,0 екв.) додали 1М розчину (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)йодометану в ДМФ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очистили за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням води (5 мМ  $NH_4HCO_3$ ) і ацетонітрилу як елюенту для отримання етил(2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилпіперазин-1-іл]етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-[2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл]пропаноату у вигляді білих кристалів.

Стадія В:

До розчину 76 мг (1,0 екв., 0,08384 ммоль) етил(2R)-2-([(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-[4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилпіперазин-1-іл]етокси]феніл]-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)-3-[2-([2-(2-метоксифеніл)піримідин-4-іл]метокси)феніл]пропаноату в 2 мл діоксану і 1,25 мл води додали 35,2 мг (10,0 екв., 0,838 ммоль)  $LiOH \times H_2O$  і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до повного перетворення. Значення рН реакційної суміші довели до 6 за допомогою 1N  $HCl$ , потім фільтрували і очистили за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ з використанням води (5 мМ  $NH_4HCO_3$ ) і ацетонітрилу як елюенту для отримання Прикладу 871.

HRMS, розраховано для  $C_{47}H_{41}ClD_3FN_6O_6S$ : 877,2904; знайдено 439,6534 ( $M+2H$ ).

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Приклад А: Інгібування Mcl-1 за допомогою методу флуоресцентної поляризації

Відносну активність зв'язування кожної сполуки визначали за допомогою флуоресцентної поляризації (FP). У способі використовували мічений флуоресцеїном ліганд (флуоресцеїн- $\beta$ Ala-ANX-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; mw 2765), який зв'язується з білком Mcl-1 (так що Mcl-1 відповідає UniProtKB® первинному обліковому номеру послідовності: Q07820), що призводить до збільшення анізотропії, вимірної в одиницях мілі-поляризації (мП) з використанням планшет-рідера. Додавання сполуки, яка зв'язується конкурентно з тим же сайтом, що і ліганд, призведе до більшої частки незв'язаного ліганду у системі, що позначається зменшенням одиниць мП.

Спосіб 1: 11-точкове серійне розведення кожної сполуки приготували в ДМСО і 2 мкл перенесли у плоскодонний, з низьким зв'язуванням, 384-ямковий планшет (кінцева концентрація ДМСО 5 %). Потім додали 38 мкл буферу (10 mM 4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонової кислоти [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7,4), що містить мічений флуоресцеїном ліганд (кінцева концентрація 1 nM) і Mcl-1 білок (кінцева концентрація 5 nM).

Планшети інкубували протягом ~2 години при кімнатній температурі перед тим, як FP вимірювали за допомогою планшет-рідера BiomekSynergy2 (довжина хвилі збудження - Ex.528 нм, довжина хвилі випромінювання - Em.640 нм, порогове значення 510 нм) і розраховували одиниці мП. Зв'язування збільшення доз випробуваної сполуки виражається у процентному зниженні мП в порівнянні з вікном, встановленим між контролями "тільки 5 % ДМСО" і "100 % інгібування" (10 мкМ Приклад 38). 11-точкові криві залежності "доза-ефект" були побудовані за допомогою програмного забезпечення XL-Fit з використанням 4-параметричної логістичної моделі (сигмоїдальної моделі залежності "доза-ефект") і були визначені інгібуючі концентрації, які дали 50 % зниження мП (IC 50). Результати, отримані з використанням Способу 1, представлені у Таблиці 1 нижче; IC<sub>50</sub> інгібування Mcl-1, отримана з використанням Способу 1, не підкреслена.

Спосіб 2: 11-точкове серійне розведення кожної сполуки приготували в ДМСО і 2 мкл перенесли у плоскодонний, з низьким зв'язуванням, 384-ямковий планшет (кінцева концентрація ДМСО 5 %). Потім додали 38 мкл буферу (20 mM Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 mM EDTA, 50 mM NaCl<sub>2</sub>, pH 7,4), що містить мічений флуоресцеїном ліганд (кінцева концентрація 10 nM) і Mcl-1 білок (кінцева концентрація 10 nM).

Планшети інкубували протягом ~2 години при кімнатній температурі перед тим, як FP вимірювали за допомогою планшет-рідера BiomekSynergy2 (довжина хвилі збудження - Ex.528 нм, довжина хвилі випромінювання - Em.640 нм, порогове значення 510 нм) і розраховували одиниці мП. Зв'язування збільшення доз випробуваної сполуки виражається у процентному зниженні мП в порівнянні з вікном, встановленим між контролями "тільки 5 % ДМСО" і "100 % інгібування" (50 мкМ неміченого ліганду). 11-точкові криві залежності "доза-ефект" були побудовані за допомогою програмного забезпечення XL-Fit з використанням 4-параметричної логістичної моделі (сигмоїдальної моделі залежності "доза-ефект") і були визначені інгібуючі концентрації, які дали 50 % зниження мП (IC 50). Результати, отримані з використанням Способу 2, представлені у Таблиці 1 нижче; IC<sub>50</sub> інгібування Mcl-1, отримана з використанням Способу 2, підкреслена.

Результати свідчать, що сполуки за винаходом інгібують взаємодію між білком Mcl-1 і флуоресцентним пептидом, описаним вище.

ПРИКЛАД В: Цитотоксичність in vitro

Дослідження цитотоксичності проводилися на лінії клітин пухлини множинної мієломи H929. Клітини розподілили на мікропланшетах і піддали дії випробовуваних сполук протягом 48 годин. Життєздатність клітин потім визначили кількісно за допомогою колориметричного аналізу, аналіз у мікрокультури з тетразолієм (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результати виражені в IC<sub>50</sub> (концентрація сполуки, яка інгібує життєздатність клітин на 50 %) і представлені в Таблиці 1 нижче.

Результати свідчать, що сполуки за винаходом є цитотоксичними.

Таблиця 1

IC<sub>50</sub> інгібування Mcl-1 (флуоресцентний поляризаційний аналіз) і цитотоксичність клітин H929

	IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (μM) MTT H929		IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (μM) MTT H929
Приклад 1	8,0E-08	0,16	Приклад 29	3,3E-09	0,007
Приклад 2	1,2E-08	0,136	Приклад 30	2,8E-09	0,003
Приклад 3	8,9E-09	0,114	Приклад 31	5,6E-09	0,012
Приклад 4	1,6E-08	0,192	Приклад 32	4,8E-09	0,006
Приклад 5	6,2E-09	0,418	Приклад 33	7,8E-09	0,017
Приклад 6	4,9E-09	0,332	Приклад 34	3,3E-09	0,004
Приклад 7	8,6E-09	0,066	Приклад 35	4,8E-09	0,027
Приклад 8	1,6E-08	0,145	Приклад 36	1,1E-08	0,015
Приклад 9	9,3E-09	0,363	Приклад 37	6,0E-09	0,014
Приклад 10	9,7E-09	0,275	Приклад 38	1,9E-09	0,016
Приклад 11	4,4E-08	0,13	Приклад 39	4,8E-09	0,015
Приклад 12	1,6E-08	0,076	Приклад 40	5,6E-09	0,008
Приклад 13	2,2E-08	0,146	Приклад 41	2,9E-09	0,007
Приклад 14	1,3E-08	0,168	Приклад 42	3,2E-09	0,012
Приклад 15	3,7E-08	0,494	Приклад 43	9,8E-09	0,465
Приклад 16	5,9E-09	0,095	Приклад 44	4,8E-09	0,006
Приклад 17	1,2E-08	0,062	Приклад 45	6,7E-09	0,009
Приклад 18	8,3E-09	0,076	Приклад 46	7,3E-09	0,024
Приклад 19	4,4E-09	0,064	Приклад 47	7,8E-09	0,005
Приклад 20	6,4E-09	0,08	Приклад 48	1,1E-08	0,122
Приклад 21	1,6E-08	0,162	Приклад 49	2,5E-09	0,012
Приклад 22	8,3E-09	0,092	Приклад 50	7,6E-09	0,076
Приклад 23	2,4E-08	0,054	Приклад 51	3,5E-09	0,038
Приклад 24	8,1E-09	0,012	Приклад 52	5,6E-09	0,014
Приклад 25	5,6E-09	0,074	Приклад 53	3,4E-09	0,015
Приклад 26	1,1E-08	0,028	Приклад 54	5,7E-09	0,024
Приклад 27	6,6E-09	0,045	Приклад 55	5,8E-09	0,007
Приклад 28	4,5E-09	0,021	Приклад 56	4,4E-09	0,022
Приклад 57	5,0E-09	0,008	Приклад 88	4,2E-09	0,062
Приклад 58	4,0E-09	0,01	Приклад 89	6,5E-09	0,027
Приклад 59	4,0E-09	0,021	Приклад 90	3,2E-09	0,058
Приклад 60	2,4E-09	0,17	Приклад 91	7,3E-09	0,042
Приклад 61	6,7E-09	0,01	Приклад 92	1,2E-08	НВ
Приклад 62	3,9E-09	0,008	Приклад 93	1,4E-08	0,087
Приклад 63	4,5E-09	0,009	Приклад 94	1,9E-09	0,085
Приклад 64	4,4E-09	0,018	Приклад 95	4,2E-09	0,022
Приклад 65	1,0E-08	0,043	Приклад 96	3,8E-09	0,034
Приклад 66	4,6E-09	0,037	Приклад 97	3,3E-09	0,075
Приклад 67	3,4E-09	0,03	Приклад 98	3,3E-07	0,118
Приклад 68	9,1E-09	0,035	Приклад 99	2,0E-08	НВ
Приклад 69	9,7E-08	0,114	Приклад 100	1,2E-08	НВ
Приклад 70	1,6E-09	0,018	Приклад 101	8,0E-09	0,398
Приклад 71	9,4E-09	0,032	Приклад 102	9,5E-09	НВ
Приклад 72	9,3E-09	0,04	Приклад 103	2,4E-08	0,214
Приклад 73	8,3E-09	0,122	Приклад 104	7,5E-09	0,386
Приклад 74	1,6E-08	0,365	Приклад 105	1,2E-08	0,251
Приклад 75	4,0E-09	0,11	Приклад 106	1,2E-08	0,195
Приклад 76	1,6E-08	0,044	Приклад 107	5,3E-09	0,007
Приклад 77	5,9E-09	0,042	Приклад 108	3,5E-09	0,007
Приклад 78	6,6E-09	0,033	Приклад 109	8,4E-09	0,108
Приклад 79	1,3E-08	0,168	Приклад 110	4,3E-09	0,022

Приклад 80	4,5E-09	0,035	Приклад 111	3,3E-09	0,008
Приклад 81	7,6E-09	0,034	Приклад 112	5,6E-09	0,011
Приклад 82	5,1E-09	0,078	Приклад 113	2,6E-09	0,005
Приклад 83	5,1E-09	0,016	Приклад 114	2,1E-09	0,005
Приклад 84	3,8E-09	0,018	Приклад 115	2,6E-09	0,003
Приклад 85	3,6E-09	0,063	Приклад 116	2,9E-09	0,007
Приклад 86	2,9E-09	0,063	Приклад 117	6,1E-09	0,008
Приклад 87	7,0E-09	0,274	Приклад 118	5,5E-09	0,006
Приклад 119	4,8E-09	0,02	Приклад 150	9,3E-09	0,027
Приклад 120	3,8E-09	0,003	Приклад 151	3,6E-09	0,309
Приклад 121	5,6E-09	0,015	Приклад 152	9,9E-09	0,19
Приклад 122	3,8E-09	0,01	Приклад 153	5,0E-09	0,146
Приклад 123	4,3E-09	0,002	Приклад 154	6,6E-09	0,1
Приклад 124	4,3E-09	0,024	Приклад 155	7,6E-09	0,189
Приклад 125	7,3E-09	0,354	Приклад 156	7,0E-09	0,092
Приклад 126	1,4E-08	0,7	Приклад 157	7,0E-09	0,286
Приклад 127	2,0E-08	0,558	Приклад 158	4,6E-09	0,033
Приклад 128	4,0E-09	0,018	Приклад 159	9,8E-09	0,246
Приклад 129	2,2E-09	0,069	Приклад 160	5,0E-09	0,021
Приклад 130	3,4E-09	0,065	Приклад 161	3,9E-09	0,081
Приклад 131	7,9E-09	0,039	Приклад 162	9,9E-09	0,027
Приклад 132	4,8E-09	0,102	Приклад 163	1,2E-08	0,047
Приклад 133	3,4E-09	0,099	Приклад 164	8,2E-09	0,046
Приклад 134	1,3E-08	0,193	Приклад 165	1,6E-06	НВ
Приклад 135	8,6E-09	0,005	Приклад 166	6,0E-09	0,036
Приклад 136	7,7E-09	0,015	Приклад 167	4,6E-09	0,01
Приклад 137	5,5E-09	0,007	Приклад 168	2,8E-09	0,025
Приклад 138	8,9E-09	0,013	Приклад 169	9,0E-09	0,009
Приклад 139	8,5E-08	0,636	Приклад 170	5,3E-09	0,006
Приклад 140	2,2E-08	0,205	Приклад 171	4,1E-09	0,003
Приклад 141	3,1E-08	0,27	Приклад 172	3,0E-09	0,004
Приклад 142	4,2E-08	1,67	Приклад 173	3,1E-09	0,004
Приклад 143	2,6E-08	1,61	Приклад 174	2,3E-09	0,005
Приклад 144	1,6E-08	1,6	Приклад 175	3,9E-09	0,003
Приклад 145	1,1E-08	0,293	Приклад 176	3,1E-09	0,016
Приклад 146	3,5E-08	1,16	Приклад 177	2,8E-09	0,005
Приклад 147	2,4E-08	0,787	Приклад 178	6,3E-09	0,002
Приклад 148	3,1E-08	НВ	Приклад 179	5,0E-09	0,03
Приклад 149	1,2E-08	0,092	Приклад 180	8,9E-09	0,042
Приклад 181	4,8E-09	0,008	Приклад 212	1,6E-08	0,616
Приклад 182	4,4E-09	0,013	Приклад 213	1,8E-08	НВ
Приклад 183	5,7E-09	0,012	Приклад 214	9,3E-09	0,897
Приклад 184	6,0E-09	0,022	Приклад 215	8,0E-09	0,203
Приклад 185	4,8E-09	0,012	Приклад 216	8,5E-09	0,217
Приклад 186	4,3E-09	0,013	Приклад 217	5,3E-09	1,48
Приклад 187	2,8E-09	0,02	Приклад 218	6,5E-09	0,805
Приклад 188	6,4E-09	0,005	Приклад 219	9,9E-09	0,191
Приклад 189	5,5E-09	0,034	Приклад 220	9,0E-09	0,277
Приклад 190	7,5E-09	0,037	Приклад 221	6,3E-09	0,059
Приклад 191	6,5E-09	0,063	Приклад 222	7,4E-09	0,314
Приклад 192	7,7E-09	0,848	Приклад 223	1,4E-08	0,346
Приклад 193	5,4E-09	0,116	Приклад 224	3,7E-09	0,049
Приклад 194	8,0E-09	0,058	Приклад 225	8,4E-09	0,105
Приклад 195	5,5E-09	0,311	Приклад 226	2,4E-08	0,311
Приклад 196	5,6E-09	0,076	Приклад 227	2,0E-08	0,192
Приклад 197	5,4E-09	0,07	Приклад 228	2,2E-08	0,166
Приклад 198	7,7E-09	0,002	Приклад 229	4,5E-09	0,134
Приклад 199	6,6E-09	0,28	Приклад 230	1,2E-08	0,312

Приклад 200	6,1E-09	0,106	Приклад 231	1,0E-08	0,116
Приклад 201	5,8E-09	0,027	Приклад 232	9,0E-09	0,046
Приклад 202	3,5E-09	0,009	Приклад 233	3,4E-09	0,099
Приклад 203	9,1E-09	0,005	Приклад 234	1,1E-08	0,135
Приклад 204	4,9E-09	0,034	Приклад 235	5,1E-09	0,098
Приклад 205	3,8E-09	0,028	Приклад 236	7,4E-09	0,137
Приклад 206	8,0E-09	0,135	Приклад 237	1,5E-08	0,186
Приклад 207	6,5E-09	0,186	Приклад 238	5,9E-09	0,077
Приклад 208	5,5E-09	0,571	Приклад 239	1,1E-08	0,55
Приклад 209	9,8E-09	0,115	Приклад 240	7,2E-09	0,225
Приклад 210	1,0E-08	0,406	Приклад 241	5,5E-09	0,074
Приклад 211	5,2E-09	0,063	Приклад 242	7,3E-09	0,09
Приклад 243	5,6E-09	0,211	Приклад 274	7,7E-09	0,131
Приклад 244	8,6E-09	0,205	Приклад 275	4,5E-09	0,051
Приклад 245	5,8E-09	0,099	Приклад 276	6,2E-09	НВ
Приклад 246	9,1E-09	0,324	Приклад 277	4,8E-09	0,07
Приклад 247	8,0E-09	0,022	Приклад 278	6,7E-09	0,202
Приклад 248	6,9E-09	0,015	Приклад 279	8,0E-09	0,406
Приклад 249	4,0E-09	0,023	Приклад 280	4,0E-09	0,071
Приклад 250	3,6E-09	0,499	Приклад 281	7,9E-09	0,081
Приклад 251	6,3E-09	0,035	Приклад 282	4,0E-08	0,601
Приклад 252	4,2E-09	0,009	Приклад 283	2,6E-08	0,25
Приклад 253	3,1E-09	0,041	Приклад 284	4,8E-08	1,79
Приклад 254	3,3E-09	0,044	Приклад 285	1,7E-08	0,588
Приклад 255	7,5E-09	0,018	Приклад 286	7,6E-09	0,508
Приклад 256	4,8E-09	0,006	Приклад 287	8,3E-09	0,667
Приклад 257	5,0E-09	0,019	Приклад 288	1,2E-08	0,086
Приклад 258	6,6E-09	0,069	Приклад 289	1,4E-08	0,18
Приклад 259	5,2E-09	0,07	Приклад 290	5,8E-09	0,097
Приклад 260	6,7E-09	0,033	Приклад 291	3,8E-08	1,3
Приклад 261	1,7E-09	0,018	Приклад 292	9,3E-09	0,192
Приклад 262	3,9E-09	0,023	Приклад 293	8,9E-07	НВ
Приклад 263	2,0E-09	0,126	Приклад 294	1,6E-08	0,886
Приклад 264	9,1E-09	0,034	Приклад 295	4,7E-09	0,021
Приклад 265	3,5E-09	0,016	Приклад 296	9,3E-09	НВ
Приклад 266	5,7E-09	0,093	Приклад 297	6,6E-09	НВ
Приклад 267	8,8E-09	1,6	Приклад 298	1,2E-08	1,14
Приклад 268	8,2E-09	0,086	Приклад 299	1,6E-08	1,03
Приклад 269	1,1E-08	0,069	Приклад 300	3,7E-08	НВ
Приклад 270	1,2E-08	0,068	Приклад 301	1,2E-08	0,108
Приклад 271	1,6E-08	0,197	Приклад 302	1,4E-08	1,59
Приклад 272	2,2E-08	0,822	Приклад 303	9,3E-09	0,998
Приклад 273	9,2E-09	0,905	Приклад 304	1,1E-08	1,7
Приклад 305	6,9E-08	1,64	Приклад 336	43,2 % @ 10 uM	НВ
Приклад 306	1,4E-08	1,12	Приклад 337	3,8E-08	1,87
Приклад 307	8,3E-09	0,998	Приклад 338	3,0E-08	1,04
Приклад 308	5,9E-09	1,5	Приклад 339	18,85 % @ 10 uM	НВ
Приклад 309	1,0E-08	1,48	Приклад 340	6,7E-07	НВ
Приклад 310	1,4E-08	0,26	Приклад 341	3,5E-08	0,706
Приклад 311	1,5E-08	1,59	Приклад 342	3,5E-07	НВ
Приклад 312	8,9E-09	1	Приклад 343	2,5E-07	НВ
Приклад 313	1,0E-08	0,886	Приклад 344	1,6E-08	0,22
Приклад 314	6,9E-09	1,82	Приклад 345	8,6E-09	0,322
Приклад 315	2,2E-08	НВ	Приклад 346	1,7E-08	0,063
Приклад 316	7,7E-09	1,46	Приклад 347	1,4E-08	0,25
Приклад 317	1,8E-08	0,852	Приклад 348	2,1E-08	0,346
Приклад 318	3,0E-08	НВ	Приклад 349	2,7E-08	2,46
Приклад 319	1,5E-08	0,834	Приклад 350	2,8E-08	НВ

Приклад 320	6,5E-09	0,471	Приклад 351	1,5E-08	0,526
Приклад 321	6,0E-09	НВ	Приклад 352	1,4E-08	0,91
Приклад 322	4,3E-09	0,113	Приклад 353	2,8E-08	НВ
Приклад 323	8,8E-09	НВ	Приклад 354	1,1E-08	0,544
Приклад 324	1,5E-08	0,254	Приклад 355	3,0E-08	НВ
Приклад 325	5,2E-08	НВ	Приклад 356	1,1E-08	НВ
Приклад 326	7,9E-09	НВ	Приклад 357	5,5E-07	3,39
Приклад 327	1,5E-08	НВ	Приклад 358	9,5E-09	1,61
Приклад 328	5,0E-09	3,03	Приклад 359	6,6E-09	0,336
Приклад 329	6,0E-08	3,31	Приклад 360	2,0E-07	НВ
Приклад 330	8,3E-09	1,17	Приклад 361	7,1E-07	НВ
Приклад 331	6,0E-09	0,394	Приклад 362	2,6E-08	1
Приклад 332	1,3E-08	НВ	Приклад 363	7,7E-09	0,071
Приклад 333	7,9E-07	НВ	Приклад 364	5,1E-09	0,052
Приклад 334	1,4E-08	0,968	Приклад 365	5,9E-09	0,026
Приклад 335	1,2E-08	0,217	Приклад 366	8,6E-09	0,346
Приклад 367	3,2E-09	0,015	Приклад 398	1,5E-06	23,8
Приклад 368	1,4E-08	0,005	Приклад 399	1,4E-08	НВ
Приклад 369	5,1E-09	0,009	Приклад 400	8,4E-08	14,4
Приклад 370	8,7E-09	0,018	Приклад 401	4,9E-08	22,3
Приклад 371	5,6E-09	0,027	Приклад 402	6,6E-08	10,4
Приклад 372	9,7E-09	0,018	Приклад 403	<u>1,4E-08</u>	НВ
Приклад 373	4,6E-09	0,012	Приклад 404	5,7E-08	21,6
Приклад 374	9,2E-09	0,038	Приклад 405	<u>7,4E-09</u>	НВ
Приклад 375	5,6E-09	0,081	Приклад 406	3,5E-08	21,9
Приклад 376	2,0E-09	0,076	Приклад 407	1,1E-07	7,33
Приклад 377	3,8E-09	0,047	Приклад 408	26,25 % @ 10 uM	15,9
Приклад 378	<u>3,2E-09</u>	0,202	Приклад 409	<u>2,0E-07</u>	НВ
Приклад 379	1,3E-08	0,174	Приклад 410	<u>2,2E-06</u>	НВ
Приклад 380	1,1E-08	0,162	Приклад 411	3,4E-08	19
Приклад 381	1,3E-08	0,119	Приклад 412	5,1E-08	28,7
Приклад 382	7,1E-09	0,033	Приклад 413	<u>1,3E-08</u>	15,8
Приклад 383	5,6E-09	0,03	Приклад 414	21,35 % @ 10 uM	27,2
Приклад 384	3,8E-09	0,053	Приклад 415	5,0E-08	6,41
Приклад 385	3,5E-09	0,048	Приклад 416	<u>7,0E-07</u>	НВ
Приклад 386	1,0E-08	0,075	Приклад 417	<u>1,5E-07</u>	НВ
Приклад 387	4,0E-09	0,202	Приклад 418	5,6E-08	13,3
Приклад 388	<u>2,3E-08</u>	НВ	Приклад 419	3,4E-08	21,5
Приклад 389	<u>1,2E-06</u>	НВ	Приклад 420	4,0E-08	15,6
Приклад 390	4,0E-08	20	Приклад 421	38,1 % @ 10 uM	НВ
Приклад 391	3,7E-08	22,1	Приклад 422	<u>1,4E-08</u>	14,4
Приклад 392	3,0E-08	17,1	Приклад 423	5,3E-08	НВ
Приклад 393	4,1E-08	16,6	Приклад 424	9,6E-08	НВ
Приклад 394	<u>3,4E-08</u>	НВ	Приклад 425	<u>9,6E-09</u>	НВ
Приклад 395	<u>1,6E-08</u>	НВ	Приклад 426	<u>4,6E-09</u>	НВ
Приклад 396	9,9E-08	16,1	Приклад 427	<u>4,7E-09</u>	НВ
Приклад 397	<u>8,0E-09</u>	15,7	Приклад 428	<u>7,5E-09</u>	НВ
Приклад 429	<u>5,3E-08</u>	НВ	Приклад 460	1,3E-07	6,82
Приклад 430	1,4E-07	15,5	Приклад 461	8,5E-08	4,86
Приклад 431	3,2E-08	НВ	Приклад 462	3,7E-05	НВ
Приклад 432	6,8E-08	13,6	Приклад 463	4,6E-08	5,11
Приклад 433	НВ	НВ	Приклад 464	<u>3,9E-07</u>	НВ
Приклад 434	1,7E-07	11,3	Приклад 465	2,5E-08	2,06
Приклад 435	3,2E-07	11,1	Приклад 466	3,9E-08	3,35
Приклад 436	<u>2,9E-08</u>	15,1	Приклад 467	1,1E-08	0,502
Приклад 437	4,5E-08	20,3	Приклад 468	8,6E-09	2,02
Приклад 438	<u>8,5E-08</u>	НВ	Приклад 469	1,5E-08	3,06
Приклад 439	<u>2,5E-07</u>	НВ	Приклад 470	<u>4,8E-07</u>	НВ



Приклад 440	<u>3,0E-07</u>	НВ	Приклад 471	<u>6,3E-09</u>	НВ
Приклад 441	<u>2,7E-08</u>	НВ	Приклад 472	13,05 % @ 10 uM	НВ
Приклад 442	1,1E-07	20,4	Приклад 473	5,0E-08	НВ
Приклад 443	<u>1,8E-08</u>	НВ	Приклад 474	<u>5,5E-07</u>	НВ
Приклад 444	<u>1,2E-08</u>	НВ	Приклад 475	<u>6,8E-09</u>	1,12
Приклад 445	1,3E-07	21	Приклад 476	2,0E-08	1,03
Приклад 446	1,1E-07	25,7	Приклад 477	<u>5,6E-08</u>	2,57
Приклад 447	<u>6,8E-08</u>	НВ	Приклад 478	5,3E-07	НВ
Приклад 448	<u>4,4E-07</u>	НВ	Приклад 479	1,1E-08	НВ
Приклад 449	<u>2,8E-08</u>	НВ	Приклад 480	2,8E-08	НВ
Приклад 450	<u>2,6E-08</u>	НВ	Приклад 481	5,4E-09	0,643
Приклад 451	<u>5,8E-07</u>	НВ	Приклад 482	7,4E-09	0,004
Приклад 452	<u>3,0E-07</u>	НВ	Приклад 483	5,2E-09	0,003
Приклад 453	2,6E-08	3	Приклад 484	3,4E-09	0,014
Приклад 454	1,2E-08	НВ	Приклад 485	4,3E-09	0,012
Приклад 455	6,2E-09	0,339	Приклад 486	1,9E-09	0,146
Приклад 456	8,0E-09	0,513	Приклад 487	6,5E-09	0,004
Приклад 457	3,4E-08	НВ	Приклад 488	5,4E-09	0,014
Приклад 458	3,2E-08	2,73	Приклад 489	1,2E-09	0,026
Приклад 459	3,7E-06	НВ	Приклад 490	3,0E-09	0,018
Приклад 491	28,3 % @ 10 uM	НВ	Приклад 522	7,5E-08	НВ
Приклад 492	9,0E-08	2,19	Приклад 523	<u>1,8E-09</u>	0,532
Приклад 493	<u>5,0E-09</u>	НВ	Приклад 524	3,1E-08	0,417
Приклад 494	4,4E-08	2,56	Приклад 525	<u>3,3E-09</u>	0,755
Приклад 495	3,6E-08	1,19	Приклад 526	<u>4,1E-09</u>	0,835
Приклад 496	2,0E-07	3,39	Приклад 527	7,1E-08	0,272
Приклад 497	9,1E-07	5,95	Приклад 528	1,6E-08	0,334
Приклад 498	7,4E-08	НВ	Приклад 529	1,3E-08	0,308
Приклад 499	1,0E-07	1,5	Приклад 530	1,2E-07	1,59
Приклад 500	8,0E-08	2,25	Приклад 531	<u>3,5E-09</u>	1,22
Приклад 501	2,8E-07	2,84	Приклад 532	5,9E-08	0,323
Приклад 502	1,9E-08	0,766	Приклад 533	2,8E-08	0,201
Приклад 503	5,0E-07	7,02	Приклад 534	1,6E-08	0,413
Приклад 504	2,9E-08	0,324	Приклад 535	1,3E-07	1,84
Приклад 505	5,8E-08	0,954	Приклад 536	7,7E-08	0,797
Приклад 506	7,5E-08	8,29	Приклад 537	4,3E-08	0,208
Приклад 507	2,2E-07	НВ	Приклад 538	4,7E-08	0,672
Приклад 508	3,7E-07	НВ	Приклад 539	7,2E-08	0,731
Приклад 509	6,2E-08	1,46	Приклад 540	<u>3,2E-09</u>	0,311
Приклад 510	3,9E-08	0,639	Приклад 541	2,9E-08	0,329
Приклад 511	4,8E-07	НВ	Приклад 542	4,3E-07	НВ
Приклад 512	1,3E-07	7,42	Приклад 543	4,2E-08	0,766
Приклад 513	3,7E-07	НВ	Приклад 544	1,4E-08	0,274
Приклад 514	9,6E-08	1,7	Приклад 545	3,9E-08	1,1
Приклад 515	8,4E-08	2,95	Приклад 546	1,7E-08	0,416
Приклад 516	1,3E-07	5,07	Приклад 547	3,3E-08	0,475
Приклад 517	5,1E-07	6,09	Приклад 548	1,8E-08	0,497
Приклад 518	3,5E-08	9,18	Приклад 549	1,3E-07	1,5
Приклад 519	2,3E-08	0,523	Приклад 550	4,8E-08	0,203
Приклад 520	4,1E-08	1,13	Приклад 551	2,8E-08	0,201
Приклад 521	2,4E-07	НВ	Приклад 552	4,1E-08	0,784
Приклад 553	1,1E-08	0,585	Приклад 584	2,9E-08	0,902
Приклад 554	2,4E-08	0,177	Приклад 585	8,5E-08	2,92
Приклад 555	3,9E-07	НВ	Приклад 586	1,4E-06	НВ
Приклад 556	<u>1,2E-08</u>	НВ	Приклад 587	2,6E-08	0,539
Приклад 557	<u>4,5E-09</u>	0,475	Приклад 588	8,0E-09	0,256
Приклад 558	5,9E-08	0,742	Приклад 589	8,7E-09	0,233
Приклад 559	<u>5,2E-09</u>	0,293	Приклад 590	8,4E-08	НВ

Приклад 560	1,1E-08	0,128	Приклад 591	6,5E-08	1,67
Приклад 561	2,7E-08	0,61	Приклад 592	<u>2,4E-06</u>	НВ
Приклад 562	5,1E-07	НВ	Приклад 593	<u>1,9E-06</u>	НВ
Приклад 563	7,4E-08	1,16	Приклад 594	6,1E-09	0,13
Приклад 564	<u>8,5E-10</u>	0,202	Приклад 595	6,2E-09	0,114
Приклад 565	4,8E-07	1,96	Приклад 596	2,7E-09	0,12
Приклад 566	3,0E-08	0,233	Приклад 597	6,2E-09	0,449
Приклад 567	2,1E-08	1,04	Приклад 598	7,8E-09	0,097
Приклад 568	2,5E-08	0,22	Приклад 599	1,1E-08	НВ
Приклад 569	3,9E-08	1,73	Приклад 600	4,1E-09	0,031
Приклад 570	2,0E-08	0,324	Приклад 601	1,2E-08	0,133
Приклад 571	4,4E-08	0,559	Приклад 602	3,7E-09	0,156
Приклад 572	1,9E-08	0,394	Приклад 603	5,0E-09	0,036
Приклад 573	1,1E-08	0,366	Приклад 604	5,7E-09	0,064
Приклад 574	24,3 % @ 10 uM	НВ	Приклад 605	8,2E-09	0,254
Приклад 575	46,8 % @ 10 uM	НВ	Приклад 606	4,0E-09	0,064
Приклад 576	6,2E-08	1,51	Приклад 607	3,5E-09	0,04
Приклад 577	7,6E-09	0,119	Приклад 608	4,2E-09	0,021
Приклад 578	3,8E-08	0,347	Приклад 609	3,5E-09	0,063
Приклад 579	8,5E-09	0,463	Приклад 610	3,5E-09	0,091
Приклад 580	3,7E-08	НВ	Приклад 611	3,9E-09	0,23
Приклад 581	4,2E-07	НВ	Приклад 612	3,5E-09	0,02
Приклад 582	8,4E-08	НВ	Приклад 613	3,5E-09	0,158
Приклад 583	1,1E-07	НВ	Приклад 614	8,4E-09	НВ
Приклад 615	8,0E-10	0,292	Приклад 646	2,1E-08	0,298
Приклад 616	4,0E-09	0,07	Приклад 647	2,3E-08	0,498
Приклад 617	5,4E-09	0,277	Приклад 648	1,4E-08	НВ
Приклад 618	5,6E-09	НВ	Приклад 649	2,3E-08	0,341
Приклад 619	7,0E-09	0,336	Приклад 650	5,1E-08	НВ
Приклад 620	5,9E-09	0,532	Приклад 651	6,8E-09	0,282
Приклад 621	5,3E-09	0,095	Приклад 652	4,7E-09	0,059
Приклад 622	1,1E-08	0,109	Приклад 653	1,6E-08	НВ
Приклад 623	67,8 % @ 10 uM	НВ	Приклад 654	4,0E-08	2,08
Приклад 624	26,95 % @ 10 uM	НВ	Приклад 655	2,6E-08	НВ
Приклад 625	74,85 % @ 10 uM	0,62	Приклад 656	6,1E-08	0,523
Приклад 626	39,45 % @ 10 uM	НВ	Приклад 657	2,1E-08	НВ
Приклад 627	4,9E-07	НВ	Приклад 658	1,8E-08	1,71
Приклад 628	33,2 % @ 10 uM	НВ	Приклад 659	2,2E-08	НВ
Приклад 629	14,95 % @ 10 uM	НВ	Приклад 660	5,1E-08	НВ
Приклад 630	27,95 % @ 10 uM	НВ	Приклад 661	1,0E-07	НВ
Приклад 631	56 % @ 10 uM	НВ	Приклад 662	2,7E-07	НВ
Приклад 632	41,8 % @ 10 uM	НВ	Приклад 663	2,5E-08	НВ
Приклад 633	<u>40,2 % @ 10 uM</u>	НВ	Приклад 664	3,86E-08	2,08
Приклад 634	10,7 % @ 10 uM	НВ	Приклад 665	3,9E-06	НВ
Приклад 635	50,75 % @ 10 uM	НВ	Приклад 666	7,7E-08	НВ
Приклад 636	<u>71,7 % @ 1000 uM</u>	НВ	Приклад 667	2,1E-06	НВ
Приклад 637	5,9 % @ 10 uM	НВ	Приклад 668	1,1E-08	0,13
Приклад 638	34,5 % @ 10 uM	НВ	Приклад 669	4,9E-09	0,108
Приклад 639	66,25 % @ 10 uM	НВ	Приклад 670	3,2E-09	0,027
Приклад 640	42,4 % @ 10 uM	НВ	Приклад 671	6,9E-09	0,107
Приклад 641	9,6E-07	НВ	Приклад 672	4,3E-09	0,019
Приклад 642	11 % @ 10 uM	НВ	Приклад 673	1,1E-08	0,576
Приклад 643	6,6E-07	0,303	Приклад 674	2,1E-08	НВ
Приклад 644	3,7E-07	0,248	Приклад 675	2,2E-08	НВ
Приклад 645	2,2E-08	НВ	Приклад 676	3,6E-05	НВ
Приклад 677	<u>2,2E-06</u>	НВ	Приклад 708	9,6E-09	0,055
Приклад 678	<u>1,8E-06</u>	НВ	Приклад 709	3,2E-08	0,518
Приклад 679	<u>8,9E-07</u>	НВ	Приклад 710	<u>2,4E-09</u>	0,384

Приклад 680	<u>2,8E-05</u>	НВ	Приклад 711	<u>3,7E-09</u>	0,591
Приклад 681	<u>6,7E-09</u>	НВ	Приклад 712	4,1E-07	НВ
Приклад 682	<u>5,1E-07</u>	НВ	Приклад 713	1,6E-08	НВ
Приклад 683	<u>3,3E-06</u>	НВ	Приклад 714	3,4E-08	0,188
Приклад 684	1,9E-08	2,23	Приклад 715	<u>1,6E-09</u>	НВ
Приклад 685	1,2E-08	НВ	Приклад 716	1,5E-06	НВ
Приклад 686	1,0E-06	НВ	Приклад 717	2,7E-08	0,865
Приклад 687	2,9E-08	3,66	Приклад 718	1,2E-08	0,082
Приклад 688	3,3E-07	НВ	Приклад 719	<u>2,7E-06</u>	НВ
Приклад 689	8,5E-09	0,657	Приклад 720	<u>4,4E-08</u>	НВ
Приклад 690	2,3E-08	0,178	Приклад 721	<u>7,6E-08</u>	НВ
Приклад 691	9,6E-09	0,037	Приклад 722	1,4E-09	0,023
Приклад 692	1,0E-08	0,079	Приклад 723	1,18E-09	0,004
Приклад 693	9,3E-10	0,101	Приклад 724	9,48E-10	0,002
Приклад 694	6,4E-09	0,183	Приклад 725	1,46E-09	0,01
Приклад 695	1,6E-08	0,268	Приклад 726	1,18E-09	0,011
Приклад 696	9,6E-09	0,05	Приклад 727	1,32E-09	0,013
Приклад 697	45,55 % @ 1 uM	НВ	Приклад 728	1,18E-09	0,003
Приклад 698	7,3E-09	НВ	Приклад 729	1,24E-09	0,009
Приклад 699	28,5 % @ 1 uM	НВ	Приклад 730	9,48E-10	0,005
Приклад 700	1,2E-08	НВ	Приклад 731	9,48E-10	0,005
Приклад 701	40,75 % @ 1 uM	НВ	Приклад 732	1,27E-09	0,013
Приклад 702	9,4E-09	НВ	Приклад 733	9,48E-10	0,005
Приклад 703	9,3E-09	0,03	Приклад 734	9,48E-10	0,006
Приклад 704	9,9E-09	0,025	Приклад 735	9,48E-10	0,007
Приклад 705	1,7E-08	0,02	Приклад 736	2,58E-09	НВ
Приклад 706	3,6E-09	0,04	Приклад 737	1,43E-08	НВ
Приклад 707	1,4E-08	0,042	Приклад 738	3,78E-09	0,103
Приклад 739	2,32E-09	0,093	Приклад 770	1,01E-09	0,010
Приклад 740	5,04E-09	НВ	Приклад 771	1,04E-09	0,019
Приклад 741	9,48E-10	0,002	Приклад 772	9,48E-10	0,010
Приклад 742	9,48E-10	0,002	Приклад 773	1,25E-09	0,017
Приклад 743	9,48E-10	0,005	Приклад 774	9,48E-10	0,009
Приклад 744	9,48E-10	0,042	Приклад 775	3,55E-09	0,039
Приклад 745	9,48E-10	0,003	Приклад 776	9,48E-10	0,007
Приклад 746	3,5E-09	0,111	Приклад 777	1,12E-09	0,008
Приклад 747	3,6E-09	0,0263	Приклад 778	1,09E-09	0,013
Приклад 748	1,21E-08	НВ	Приклад 779	1,86E-09	0,056
Приклад 749	8,24E-09	НВ	Приклад 780	7,26E-09	НВ
Приклад 750	1,33E-09	0,035	Приклад 781	9,48E-10	0,033
Приклад 751	9,48E-10	0,008	Приклад 782	1,68E-09	0,057
Приклад 752	5,5E-09	0,084	Приклад 783	1,06E-09	0,037
Приклад 753	3,0E-09	0,005	Приклад 784	9,48E-10	0,023
Приклад 754	4,7E-09	0,089	Приклад 785	3,85E-09	НВ
Приклад 755	4,65E-09	0,032	Приклад 786	4,95E-09	НВ
Приклад 756	6,89E-07	НВ	Приклад 787	4,71E-07	0,245
Приклад 757	3,95E-09	0,013	Приклад 788	6,74E-07	0,494
Приклад 758	3,53E-07	НВ	Приклад 789	3,82E-07	0,206
Приклад 759	9,06E-09	0,054	Приклад 790	1,91E-06	НВ
Приклад 760	1,18E-09	0,004	Приклад 791	2,26E-06	НВ
Приклад 761	1,07E-07	0,148	Приклад 792	6,44E-06	НВ
Приклад 762	1,88E-09	0,014	Приклад 793	5,37E-06	НВ
Приклад 763	9,05E-08	НВ	Приклад 794	5,35E-06	НВ
Приклад 764	1,35E-09	0,019	Приклад 795	8,5E-07	НВ
Приклад 765	6,58E-07	НВ	Приклад 796	5,16E-07	НВ
Приклад 766	3,66E-09	0,037	Приклад 797	2,75E-06	НВ
Приклад 767	1,73E-09	0,050	Приклад 798	5,15E-06	НВ
Приклад 768	1,04E-09	0,039	Приклад 799	59,6 % @ 10 uM	НВ

Приклад 769	9,48E-10	0,010	Приклад 800	1,39E-06	НВ
Приклад 801	4,37E-06	НВ	Приклад 832	3,15E-09	0,004
Приклад 802	2,88E-06	НВ	Приклад 833	3,35E-09	НВ
Приклад 803	3,14E-06	НВ	Приклад 834	НВ	НВ
Приклад 804	4,68E-05	НВ	Приклад 835	2,9E-09	0,002
Приклад 805	53,5 % @ 10 uM	НВ	Приклад 836	2,8E-09	0,002
Приклад 806	1,63E-06	НВ	Приклад 837	2,35E-09	0,003
Приклад 807	52,45 % @ 10 uM	НВ	Приклад 838	3,15E-09	0,002
Приклад 808	1,72E-07	0,010	Приклад 839	6,91E-07	НВ
Приклад 809	6,91E-07	0,047	Приклад 840	1,28E-07	НВ
Приклад 810	4,2E-07	0,001	Приклад 841	4,8E-09	НВ
Приклад 811	8,55E-09	0,002	Приклад 842	7,65 % @ 10uM	НВ
Приклад 812	6,51E-07	0,103	Приклад 843	23,05 % @ 10uM	НВ
Приклад 813	5,47E-09	0,011	Приклад 844	1,67E-06	НВ
Приклад 814	6,39E-07	0,314	Приклад 845	7,85 % @ 10uM	НВ
Приклад 815	19,95 % @ 10 uM	НВ	Приклад 846	25,1 % @ 10uM	НВ
Приклад 816	1,72E-07	НВ	Приклад 847	3,55 % @ 10uM	НВ
Приклад 817	4,75E-07	НВ	Приклад 848	46,7 % @ 10uM	НВ
Приклад 818	1,12E-06	НВ	Приклад 849	61,35 % @ 10uM	НВ
Приклад 819	1,57E-07	НВ	Приклад 850	29,4 % @ 10uM	НВ
Приклад 820	1,29E-08	НВ	Приклад 851	7,85 % @ 10uM	НВ
Приклад 821	3,61E-07	НВ	Приклад 852	НВ	НВ
Приклад 822	2,4E-06	НВ	Приклад 853	НВ	НВ
Приклад 823	1,98E-08	НВ	Приклад 854	1,72E-07	НВ
Приклад 824	3,82E-08	НВ	Приклад 855	НВ	НВ
Приклад 825	5,82E-07	НВ	Приклад 856	9,79E-07	НВ
Приклад 826	7,35E-08	НВ	Приклад 857	77,85 % @ 10uM	НВ
Приклад 827	НВ	НВ	Приклад 858	2,11E-07	НВ
Приклад 828	2,4E-07	НВ	Приклад 859	1,13E-06	НВ
Приклад 829	НВ	НВ	Приклад 860	2,04E-07	НВ
Приклад 830	-11,9 % @ 10uM	НВ	Приклад 861	5,77E-07	НВ
Приклад 831	НВ	НВ	Приклад 862	НВ	НВ
Приклад 863	НВ	НВ	Приклад 868	НВ	НВ
Приклад 864	2,7E-08	НВ	Приклад 869	НВ	НВ
Приклад 865	НВ	НВ	Приклад 870	НВ	НВ
Приклад 866	НВ	НВ	Приклад 871	НВ	НВ
Приклад 867	НВ	НВ			

Примітка: IC<sub>50</sub> інгібування Mcl-1, отримана за допомогою Способу 2, підкреслена,  
НВ: не визначено.

Для часткових інгібіторів зазначене флуоресцентне поляризаційне інгібування у відсотках для даної концентрації випробовуваної сполуки. Відповідно, 45,1 %@10 мкМ означає, що 45,1 % флуоресцентного поляризаційного інгібування спостерігається при концентрації випробовуваної сполуки, що дорівнює 10 мкМ.

5

ПРИКЛАД С: Кількісне визначення розщепленої форми PARP in vivo

Здатність сполук за винаходом індукувати апоптоз, шляхом вимірювання рівнів розщеплення PARP, оцінюється у моделі ксенотрансплантації клітин множинної мієломи AMO-1.

1 × 10<sup>7</sup> клітин AMO-1 трансплантували підшкірно мишам з ослабленим імунітетом (штам SCID). Через 12-14 днів після трансплантації, тваринам вводили внутрішньовенно або перорально різні сполуки. Після введення, пухлинні маси видалили та лізували, і розщеплену форму PARP піддали кількісному аналізу у пухлинних лізатах.

10

Кількісний аналіз здійснювали за допомогою тесту на платформі "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA", який спеціально аналізує розщеплену форму PARP. Це виражається у вигляді фактора активації, який відповідає співвідношенню між кількістю розщепленої PARP у мишей, які отримували сполуку за винаходом, поділеної на кількість розщепленої PARP у контрольних мишей.

15

Результати (представлені у Таблиці 2 нижче) свідчать, що сполуки за даним винаходом здатні індукувати апоптоз у пухлинних клітинах АМО-1 *in vivo*.

Таблиця 2

Визначення кількості розщепленої форми PARP *in vivo*

	Кратність PARP		Кратність PARP		Кратність PARP
Приклад 30	285,3	Приклад 158	125,1	Приклад 723	191,2
Приклад 31	138,6	Приклад 167	230,1	Приклад 724	188,9
Приклад 32	216,7	Приклад 168	179,2	Приклад 726	112,5
Приклад 41	288,1	Приклад 170	144	Приклад 729	221
Приклад 44	180,4	Приклад 171	207,4	Приклад 731	175,5
Приклад 45	194,3	Приклад 172	175,3	Приклад 734	126,49
Приклад 47	101,1	Приклад 174	170,3	Приклад 741	244
Приклад 49	180,5	Приклад 175	155,4	Приклад 742	267,2
Приклад 52	211,4	Приклад 176	133,4	Приклад 743	147,3
Приклад 53	178,7	Приклад 177	233,8	Приклад 750	181,6
Приклад 55	188,4	Приклад 180	238,8	Приклад 756	117
Приклад 57	198,3	Приклад 181	152,6	Приклад 757	135,6
Приклад 58	181,9	Приклад 182	242,5	Приклад 762	136,9
Приклад 62	391,6	Приклад 185	308,8	Приклад 774	104,8
Приклад 63	177,8	Приклад 188	121,6	Приклад 781	113,3
Приклад 70	184,1	Приклад 198	280	Приклад 787	131,5
Приклад 71	128,3	Приклад 202	153,8	Приклад 788	144,8
Приклад 77	178,2	Приклад 209	120,7	Приклад 789	135,2
Приклад 83	187,6	Приклад 256	125,1	Приклад 790	282,9
Приклад 91	105,5	Приклад 290	121	Приклад 794	125,6
Приклад 95	156,8	Приклад 483	411	Приклад 808	155
Приклад 113	189,8	Приклад 485	110,8	Приклад 810	122,4
Приклад 114	158,2	Приклад 487	141,4	Приклад 811	117,6
Приклад 115	136	Приклад 488	175,5	Приклад 812	136
Приклад 117	188,7	Приклад 489	233,2	Приклад 814	118,5
Приклад 118	159,8	Приклад 490	275,4		
Приклад 120	206,8	Приклад 623	441,5		
Приклад 123	243,8	Приклад 638	136,7		
Приклад 135	293,3	Приклад 639	195,7		
Приклад 138	333,9	Приклад 722	296,6		

5 ПРИКЛАД D: Протипухлинна активність *in vivo*

Протипухлинну дію сполук за винаходом оцінювали на ксенотрансплантатній моделі клітин множинної мієломи АМО-1.

$1 \times 10^7$  клітин АМО-1 трансплантували підшкірно мишам з ослабленим імунітетом (штам SCID).

- 10 Через 6-8 днів після трансплантації, коли маса пухлини досягла близько  $150 \text{ мм}^3$ , мишам вводили різні сполуки відповідно до щоденного графіку (п'ятиденний курс лікування). Масу пухлини вимірювали два рази на тиждень від початку введення.

- 15 Сполуки за винаходом мають протипухлинну активність (регресія пухлин) у моделі клітин множинної мієломи АМО-1 з  $\Delta T/C$  (кваліфікаційний параметр активності продукту, який визначається як співвідношення об'єму пухлин групи, яка отримувала сполуки за винаходом/об'єму пухлин контрольної групи, яка не отримувала сполук) в діапазоні від -26 до -100 %. Отримані результати свідчать, що сполуки за даним винаходом здатні індукувати значну регресію пухлини протягом періоду лікування.

ПРИКЛАД E: Фармацевтична композиція: таблетки

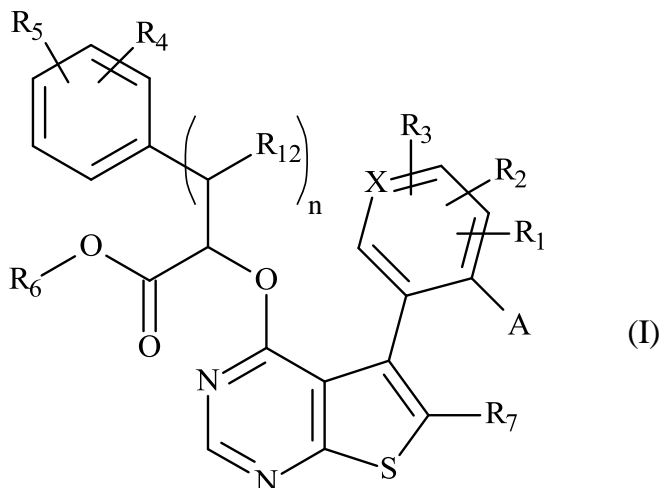
- 20 1000 таблеток, що містять дозу 5 мг сполуки, вибраної з Прикладів 1-871 5 г  
Пшеничний крохмаль 20 г  
Кукурудзяний крохмаль 20 г  
Лактоза 30 г  
Стеарат магнію 2 г

Діоксид кремнію 1 г  
Гідроксипропілцелюлоза 2 г

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

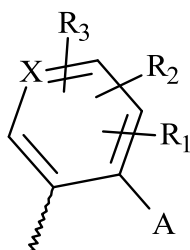
1. Сполука формули (I):



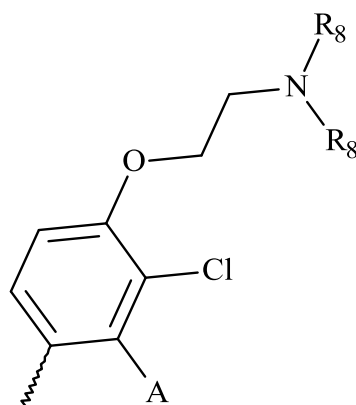
де:

- А являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкіл, гідроксильну групу, ціано, -NR<sub>10</sub>R<sub>10</sub>' або -Су<sub>6</sub> або атом галогену, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> незалежно одне від одного являють собою атом водню, атом галогену, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілну групу, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкіл, гідроксильну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, ціано, нітро-групу, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -O-Су<sub>1</sub>, -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub>, -алкеніл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub>, -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub>, -C(O)-OR<sub>8</sub>, -O-C(O)-R<sub>8</sub>, -C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -NR<sub>8</sub>-C(O)-OR<sub>8</sub>', -алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -SO<sub>2</sub>-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), або замісники однієї з пар (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) (R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>) (R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>), що приєднані до двох суміжних атомів вуглецю, утворюють разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, ароматичне або неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що отримане кільце може бути заміщене групою, вибраною з лінійної або розгалуженої (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільної групи, -NR<sub>10</sub>R<sub>10</sub>', -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub> або оксо, Х являє собою атом вуглецю або азоту, R<sub>6</sub> являє собою водень, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілну групу, арил, гетероарильну групу, арилалкілну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) групу, гетероарилалкілну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) групу, R<sub>7</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілну групу, -Су<sub>3</sub>, -алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -алкеніл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>3</sub>, -Су<sub>3</sub>-Су<sub>4</sub>, -алкініл(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-O-Су<sub>3</sub>, -Су<sub>3</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>4</sub>, атом галогену, ціано, -C(O)-R<sub>11</sub>, -C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' незалежно одне від одного являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, або -алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>1</sub>, або (R<sub>8</sub>, R<sub>8</sub>') утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, ароматичне або неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до атому азоту, від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що відповідний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, і слід розуміти, що один або більше атомів вуглецю можливих замісників можуть бути дейтеровані, R<sub>9</sub> являє собою -Су<sub>1</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>8</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>, -Су<sub>1</sub>-Су<sub>2</sub>-O-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>5</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>',

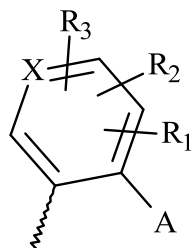
- C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', -OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>-C(O)-R<sub>8</sub>', -O-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>, -C(O)-OR<sub>8</sub>, -NH-C(O)-NH-R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>10</sub>', R<sub>11</sub> і R<sub>11</sub>' незалежно одне від одного являють собою атом водню або необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, R<sub>12</sub> являє собою водень або гідроксильну групу,
- 5 Су<sub>1</sub>, Су<sub>2</sub>, Су<sub>3</sub>, Су<sub>4</sub>, Су<sub>5</sub> і Су<sub>6</sub> незалежно одне від одного являють собою циклоалкільну групу, гетероциклоалкільну групу, арил або гетероарильну групу, n являє собою ціле число, що дорівнює 0 або 1, причому слід розуміти, що:
- 10 - "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну, інданільну або інденільну групу,  
 - "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з від 5 до 10 кільцевих членів, які мають принаймні один ароматичний фрагмент і містять від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту,  
 - "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів,
- 15 - "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів, і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, який може включати в себе конденсовану, місткову або спіро-кільцеві системи, причому для арильної, гетероарильної, циклоалкільної і гетероциклоалкільної груп, визначених таким чином, і алкілу, алкенілу, алкінілу і алкокси можливе заміщення від 1 до 4 групами,
- 20 вибраними з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільної групи, необов'язково заміщеної лінійної або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільної групи, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, необов'язково заміщеного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду, де це доречно), нітро, ціано, -C(O)-OR',
- 25 -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкілу, трифторметокси, або галогену, слід розуміти, що R' і R'', кожен незалежно від іншого, являє собою атом водню або необов'язково заміщену, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу, і слід розуміти, що один або більше атомів вуглецю з попередніх можливих замісників можуть бути дейтеровані,
- 30 або її енантіомери, діастереоізомери і атропоізомери та їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.
2. Сполука за п. 1, в якій принаймні одна з груп, вибраних з R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, не являє собою атом водню.
3. Сполука за п. 1, в якій n являє собою ціле число, що дорівнює 1.
- 35 4. Сполука за п. 1, в якій A являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу або атом галогену.
5. Сполука за п. 1, в якій X являє собою атом вуглецю.
6. Сполука за п. 1, в якій R<sub>12</sub> являє собою атом водню.
7. Сполука за п. 1, в якій:



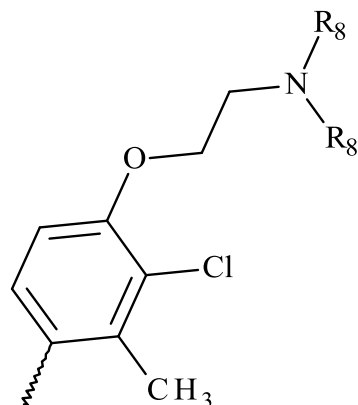
являє собою



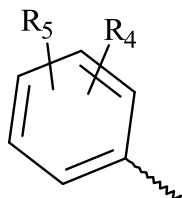
- 40 де A, R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' є такими, як визначено у п. 1.
8. Сполука за п. 1, в якій:



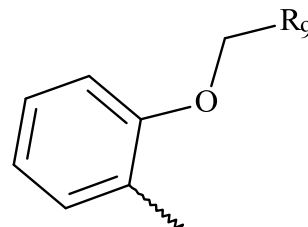
являє собою

де R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' є такими, як визначено у п. 1.9. Сполука за п. 1, в якій R<sub>4</sub> являє собою необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу або -О-алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub>-групу.5 10. Сполука за п. 1, в якій R<sub>5</sub> являє собою атом водню.

11. Сполука за п. 1, в якій:



являє собою

де R<sub>9</sub> є таким, як визначено у п. 1.10 12. Сполука за п. 1, в якій R<sub>6</sub> являє собою водень, необов'язково заміщену лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілну групу або гетероарилалкілну(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) групу.13. Сполука за п. 1, в якій R<sub>7</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільну групу, арилну або гетероарильну групу.15 14. Сполука за п. 1, в якій R<sub>8</sub> і R<sub>8</sub>' незалежно одне від одного являють собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, або (R<sub>8</sub>, R<sub>8</sub>') утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, неароматичне кільце, що складається з від 5 до 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до атому азоту, від одного до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту, слід розуміти, що відповідний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу.20 15. Сполука за п. 1, в якій R<sub>9</sub> являє собою -Су<sub>1</sub>, -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub> або -Су<sub>1</sub>-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-О-алкіл(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Су<sub>2</sub>.16. Сполука за п. 15, в якій Су<sub>1</sub> являє собою гетероарильну групу.25 17. Сполука за п. 15, в якій Су<sub>2</sub> являє собою фенільну групу, піридинільну групу, піразолільну групу, морфолінільну групу, фуранільну групу або циклопропільну групу.18. Сполука за п. 15, в якій R<sub>9</sub> являє собою -Су<sub>1</sub>-Су<sub>2</sub>, де Су<sub>1</sub> являє собою піримідинільну групу і Су<sub>2</sub> являє собою фенільну групу, піридинільну групу, піразолільну групу, морфолінільну групу, фуранільну групу або циклопропільну групу.

19. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи:

30 - (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-(2-метоксифеніл)пропанова кислота,- (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(фуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2-метоксіетокси)феніл]пропанова кислота,35 - (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(5-фторфуран-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(2,2,2-трифтороетокси)феніл]пропанова кислота,- (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]феніл}-6-(4-фторфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]-3-[2-(піразин-2-ілметокси)феніл]пропанова кислота,



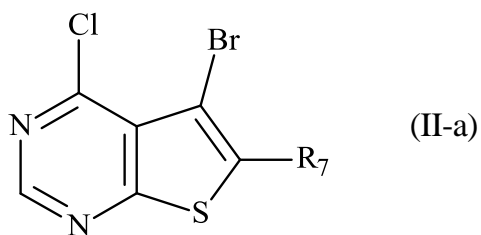
- [illegible]

- [illegible]

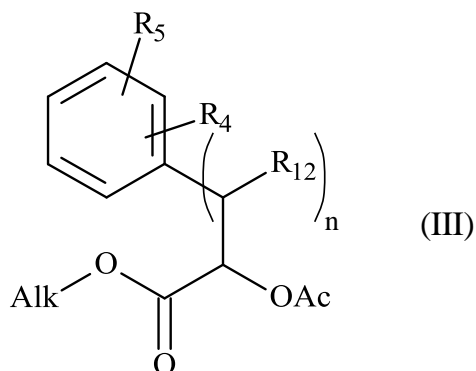
- [illegible]

[illegible]

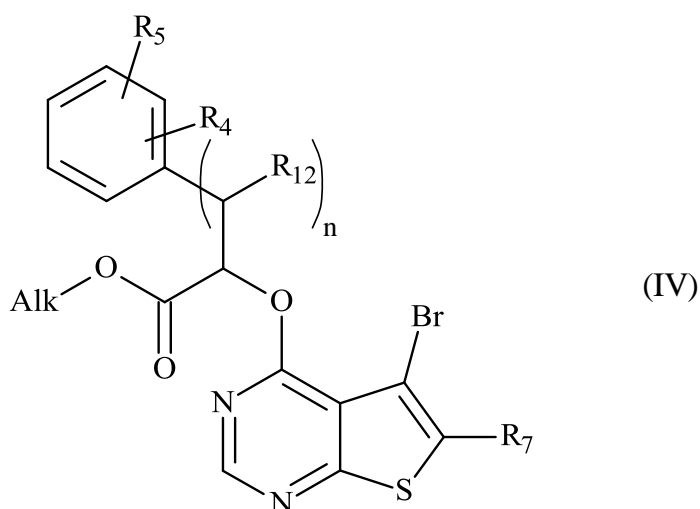
20. Спосіб отримання сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II-a):



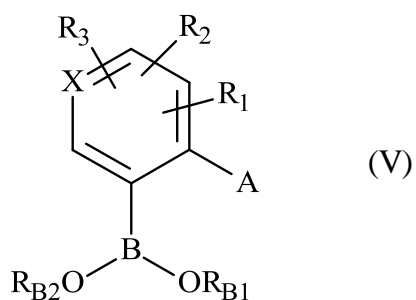
де R<sub>7</sub> є таким, як визначено для формули (I),  
5 де сполуку формули (II-a) піддають взаємодії зі сполукою формули (III):



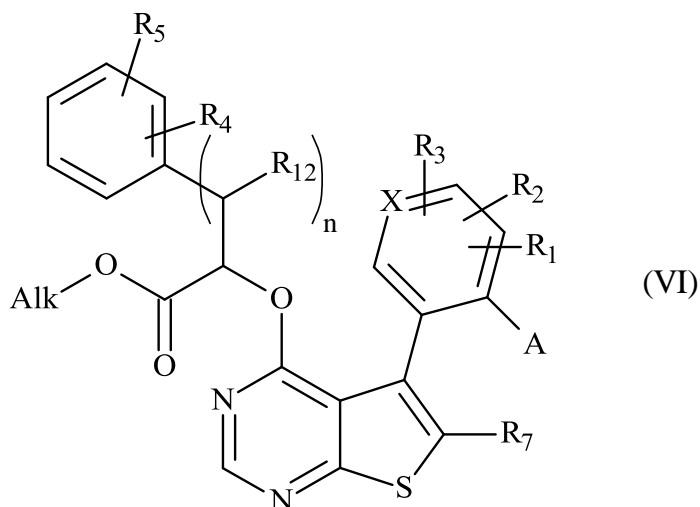
де R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>12</sub> і n є такими, як визначено для формули (I), і Alk являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу,  
з отриманням сполуки формули (IV):



10 де R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub> і n є такими, як визначено для формули (I), і Alk є таким, як визначено раніше,  
сполука формули (IV), яку далі піддають реакції сполучення зі сполукою формули (V):



де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  і  $A$  є такими, як визначено для формули (I), і  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  являють собою водень, лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, або  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  утворюють з киснем, до якого вони приєднані, необов'язково метильоване кільце, з отриманням сполуки формули (VI):



5

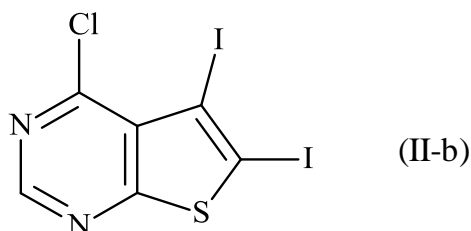
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ ,  $X$ ,  $A$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і  $Alk$  є таким, як визначено раніше,

групу складного ефіру  $Alk-O-C(O)$  сполуки формули (VI) гідролізували для отримання відповідної карбонової кислоти, яка може бути необов'язково піддана реакції зі спиртом формули  $R_6OH$ , де  $R_6$  є таким, як визначено у формулі (I),

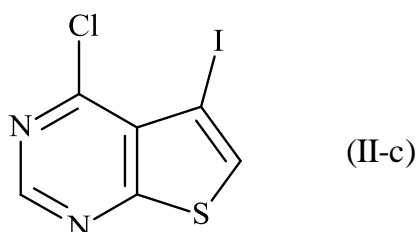
з отриманням сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайного методу розділення, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і необов'язково поділена на її ізомери відповідно до звичайного методу розділення,

слід розуміти, що в будь-який момент, який вважається доречним в ході описаного вище способу, певні групи (гідрокси, аміно...) вихідних реагентів або інтермедіатів синтезу можуть бути захищені, а потім позбавлені захисту і функціоналізовані відповідно до вимог синтезу 21. Спосіб отримання сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II-b):

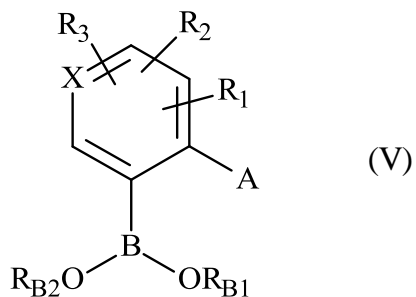
20



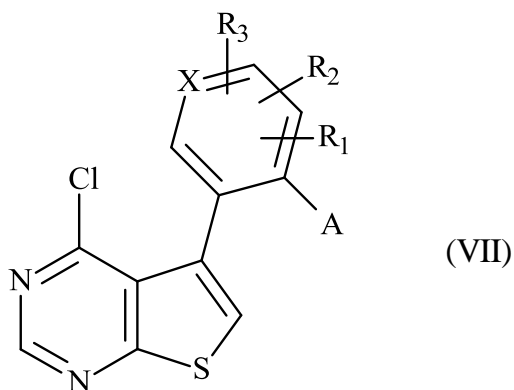
причому сполуку формули (II-b) перетворюють у сполуку формули (II-c):



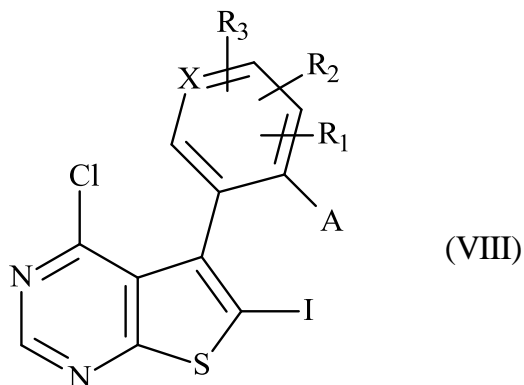
причому сполуку формули (II-c) піддають реакції сполучення зі сполукою формули (V):



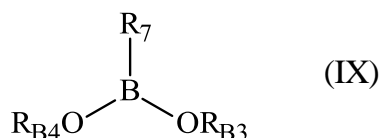
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  і  $A$  є такими, як визначено у формулі (I), і  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  являють собою водень, лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ )алкільну групу, або  $R_{B1}$  і  $R_{B2}$  утворюють з киснем, до якого вони приєднані, необов'язково метильоване кільце, з отриманням сполуки формули (VII):



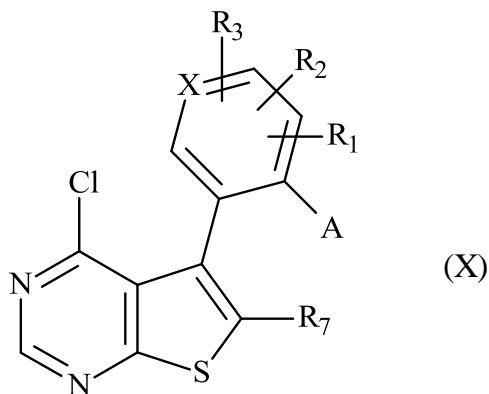
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$  і  $X$  є такими, як визначено у формулі (I), причому сполуку формули (VII) далі піддають взаємодії з  $I_2$  у присутності діізопропіламіду літію (сильної основи) для отримання сполуки формули (VIII):



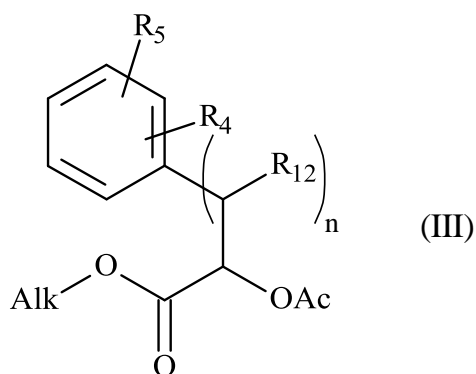
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$  і  $X$  є такими, як визначено у формулі (I), причому сполуку формули (VIII) далі піддають реакції сполучення зі сполукою формули (IX):



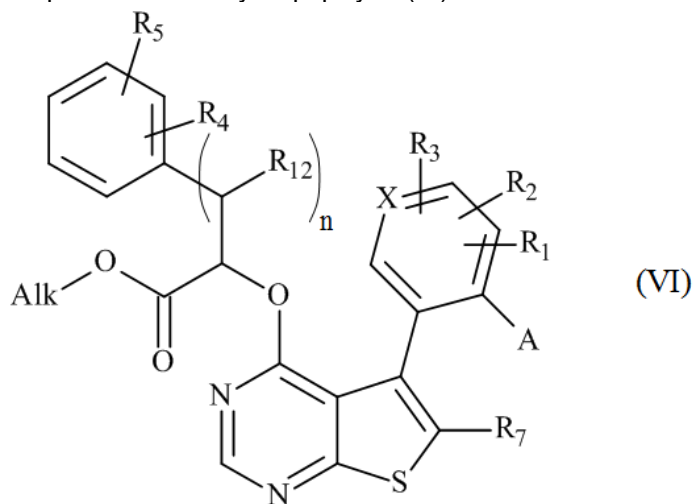
де  $R_7$  є таким, як визначено для формули (I), і  $R_{B3}$  і  $R_{B4}$  являють собою водень, лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ )алкільну групу, або  $R_{B3}$  і  $R_{B4}$  утворюють з киснем, до якого вони приєднані, необов'язково метильоване кільце, з отриманням сполуки формули (X):



де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$ ,  $X$  і  $R_7$  є такими, як визначено у формулі (I), причому сполуку формули (X) далі піддають реакції зв'язування зі сполукою формули (III):



- 5 де  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{12}$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і  $Alk$  являє собою лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ ) алкільну групу, з отриманням сполуки формули (VI):



- 10 де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ ,  $X$ ,  $A$  і  $n$  є такими, як визначено для формули (I), і  $Alk$  є таким, як визначено раніше,
- групу складного ефіру сполуки формули (VI) гідролізували для отримання відповідної карбонової кислоти, яка може бути необов'язково піддана реакції зі спиртом формули  $R_6OH$ , де  $R_6$  є таким, як визначено у формулі (I),
- 15 з отриманням сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайного методу розділення, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і необов'язково поділена на її ізомери відповідно до звичайного методу розділення,



слід розуміти, що в будь-який момент, який вважається доречним в ході описаного вище способу, певні групи (гідрокси, аміно...) вихідних реагентів або інтермедіатів синтезу можуть бути захищені, а потім позбавлені захисту і функціоналізовані відповідно до вимог синтезу.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-19 або її адитивна сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами.
23. Фармацевтична композиція за п. 22 для застосування як проапоптозного агента.
24. Фармацевтична композиція за п. 23 для застосування при лікуванні ракових захворювань, аутоімунних захворювань і захворювань імунної системи.
25. Фармацевтична композиція за п. 24 для застосування при лікуванні раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректального раку, раку стравоходу і печінки, лімфобластного лейкозу, гострих мієлоїдних лейкозів, лімфом, меланом, злоякісних захворювань крові, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.
26. Використання фармацевтичної композиції за п. 22 при виготовленні лікарських засобів для застосування як проапоптозних агентів.
27. Використання фармацевтичної композиції за п. 22 при виготовленні лікарських засобів, призначених для лікування ракових захворювань, аутоімунних захворювань і захворювань імунної системи.
28. Використання фармацевтичної композиції за п. 22 при виготовленні лікарських засобів, призначених для лікування раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректального раку, раку стравоходу і печінки, лімфобластного лейкозу, гострих мієлоїдних лейкозів, лімфом, меланом, злоякісних захворювань крові, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.
29. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-19 або її адитивна сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, для застосування при лікуванні раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректального раку, раку стравоходу і печінки, лімфобластного лейкозу, гострих мієлоїдних лейкозів, лімфом, меланом, злоякісних захворювань крові, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.
30. Використання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-19 або її адитивної солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, при виготовленні лікарських засобів, призначених для лікування раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректального раку, раку стравоходу і печінки, лімфобластного лейкозу, гострих мієлоїдних лейкозів, лімфом, меланом, злоякісних захворювань крові, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.
31. Комбінація сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-19 з протираковим агентом, вибраним з генотоксичних агентів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасом, інгібіторів кінази і антитіл.
32. Фармацевтична композиція, яка містить комбінацію за п. 31, у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами.
33. Комбінація за п. 31 для застосування при лікуванні раку.
34. Використання комбінації за п. 31 при виготовленні лікарських засобів для застосування при лікуванні раку.
35. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-19 для застосування у лікуванні ракових захворювань, які потребують променевої терапії.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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