(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201890124 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.05.31

(22) Дата подачи заявки
2016.06.22

(51) Int. Cl. ***C07D 495/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ГИДРОКСИКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

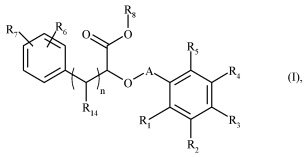
(31) **1555753**
(32) **2015.06.23**
(33) **FR**
(86) **PCT/EP2016/064417**
(87) **WO 2016/207216 2016.12.29**

(71) Заявитель:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR); ВЕРНАЛИС (Р&Д) ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Славик Зольтан, Пацаль Аттила, Балинт Балаж, Кочи Андраш (HU), Шанрион Майя, Женест Оливье (FR), Дейвидсон Джеймс Эдуард Пол, Мюррей Джеймс Брук (GB), Шипош Сабольч, Просеньяк Агнеш (HU)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Соединения формулы (I)



(I),

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{14}, A и n являются такими, как определено в описании. Лекарственные средства.

201890124 A1

201890124 A1

НОВЫЕ ГИДРОКСИКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

Настоящее изобретение относится к новым гидроксикислотным производным, к способу их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Соединения настоящего изобретения являются новыми и обладают очень ценными фармакологическими характеристиками в области апоптоза и онкологии.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, является физиологическим процессом, который имеет решающее значение для эмбрионального развития и поддержания тканевого гомеостаза.

Гибель клеток по типу апоптоза вовлекает морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимический феномен, такой как активация каспаз, что вызывает повреждение ключевых структурных компонентов клетки, таким образом вызывая ее разборку и смерть. Регуляция процесса апоптоза является комплексной и задействует активацию или репрессию нескольких внутриклеточных путей передачи сигналов (Cory S. *и др.*, Nature Review Cancer 2002, 2, 647-656).

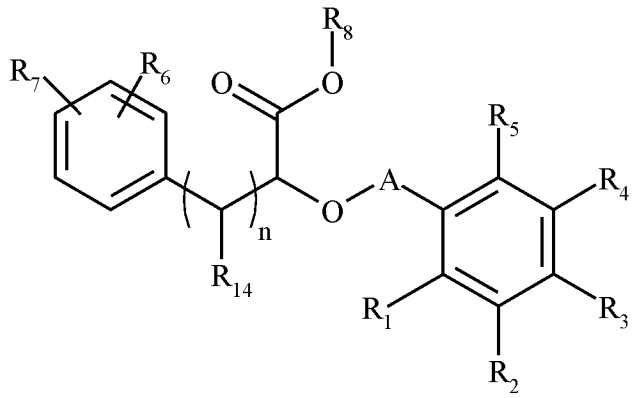
Дерегулирование апоптоза вовлечено в определенные патологии. Повышенный апоптоз связан с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия. Наоборот, недостаточности осуществления апоптоза играют важную роль в развитии злокачественных новообразований и их резистентности к химиотерапии, при аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях и вирусных инфекциях. Следовательно, отсутствие апоптоза является одним из характерных фенотипических признаков злокачественного новообразования (Hanahan D. *и др.*, Cell 2000, 100, 57-70).

Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 связаны с многочисленными патологиями. Задействование белков семейства Bcl-2 описано для многочисленных типов злокачественных новообразований, таких как рак

ободочной кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфома, миелома, острый миелоцитарный лейкоз, рак поджелудочной железы и т.д. Сверхэкспрессия антиапоптотических белков семейства Bcl-2 связана с онкогенезом, с устойчивостью к химиотерапии и с клиническим прогнозом пациентов, страдающих злокачественным новообразованием. В особенности, Mcl-1, член семейства антиапоптотических белков Bcl-2, сверхэкспрессируется при различных типах рака (Beroukhim R. *и др.*, Nature 2010, 899-905). Таким образом, существует терапевтическая потребность в соединениях, которые ингибируют антиапоптотическую активность белков семейства Bcl-2.

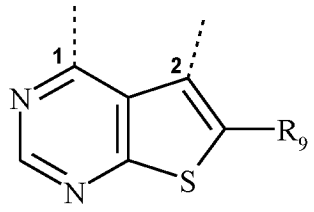
Помимо того, что соединения настоящего изобретения являются новыми, они обладают проапоптотическими свойствами, что позволяет их применение при патологиях, в которые вовлечен дефект апоптоза, как, например, для лечения злокачественного новообразования и иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I),

где:

- А представляет собой группу 

,

в которой **1** означает место присоединения к атому кислорода и **2** означает место присоединения к фенильному кольцу,

♦ R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, -S-(C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу, цианогруппу, -$NR_{12}R_{12}$', -Cy_5 или атом галогена,

♦ R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, -S-(C_1-C_6)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C_0-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-алкил(C_1-C_6)-R_{11}, -C(O)-OR_{10}, -O-C(O)-R_{10}, -C(O)-$NR_{10}R_{10}$', -NR_{10}-C(O)-R_{10}', -NR_{10}-C(O)-OR_{10}', -алкил(C_1-C_6)-NR_{10}-C(O)-R_{10}', -SO_2-$NR_{10}R_{10}$', -SO_2-алкил(C_1-C_6),

или заместители одной из пар (R_2, R_3), (R_3, R_4), (R_4, R_5), когда они присоединены к двум расположенным рядом атомам углерода, вместе с атомами углерода, несущими их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкильной группы, -$NR_{12}R_{12}$', -алкил(C_0-C_6)-Cy_1 или оксо,

♦ R_6 представляет собой -O-алкил(C_1-C_6)-R_{11},

♦ R_7 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, -S-(C_1-C_6)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C_0-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-Cy_1, -алкил(C_0-C_6)-Cy_1, -алкенил(C_2-C_6)-Cy_1,

-алкинил(C_2-C_6)-Cy_1, -O-алкил(C_1-C_6)-R_{11}, -C(O)-OR_{10}, -O-C(O)-R_{10}, -C(O)-$NR_{10}R_{10}$', -NR_{10}-C(O)-R_{10}', -NR_{10}-C(O)-OR_{10}', -алкил(C_1-C_6)-NR_{10}-C(O)-R_{10}', -SO_2-$NR_{10}R_{10}$', -SO_2-алкил(C_1-C_6),

- R_8 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, группу -CHR_aR_b, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил(C_1-C_6) или группу гетероарилалкил(C_1-C_6),

- R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, -Cy_3, -алкил(C_1-C_6)-Cy_3, -алкенил(C_2-C_6)-Cy_3, -алкинил(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4, -алкинил(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-алкил(C_0-C_6)-O-алкил(C_0-C_6)-Cy_4, атом галогена, цианогруппу, -C(O)-R_{13} или -C(O)-$NR_{13}R_{13}$',

- R_{10} и R_{10}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, -алкил(C_0-C_6)-Cy_1,

или заместители пары (R_{10}, R_{10}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что данный азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, и при этом следует понимать, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей могут быть дейтерированы,

- R_{11} представляет собой -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-O-алкил(C_0-C_6)-Cy_6, -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-Cy_6, -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-NR_{12}-алкил(C_0-C_6)-Cy_6,

- R_{12}, R_{12}', R_{13} и R_{13}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

- R_{14} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу,

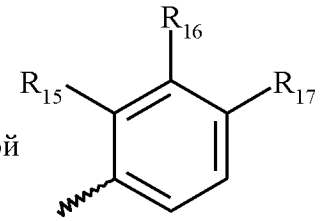
- R_a представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

♦ R_b представляет собой группу -O-C(O)-O-R_c, группу -O-C(O)-NR_cR_c' или группу -O-P(O)$(OR_c)_2$,

♦ R_c и R_c' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, циклоалкильную группу, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу, (C_1-C_6)алкоксикарбонил(C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_c, R_c') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода и азота, при этом следует понимать, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

♦ Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4 и Cy_5 независимо друг от друга представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

♦ Cy_6 представляет собой 

,

или Cy_6 представляет собой гетероарильную группу, которая замещена группой, выбранной из -O-P(O)$(OR_{20})_2$; -O-P(O)$(O^-)_2$; -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-$O)_q$-R_{20}; гидрокси; гидрокси(C_1-C_6)алкила; -$(CH_2)_r$-Y-$(CH_2)_s$-гетероциклоалкила; или -Y-$(CH_2)_q$-$NR_{21}R_{21}$',

♦ R_{15} представляет собой атом водорода; группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-O$)_q$-R_{20}; линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу; группу -Y-$(CH_2)_q$-$NR_{21}R_{21}$'; или -$(CH_2)_r$-Y-$(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу,

♦ R_{16} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; -$(CH_2)_r$-Y-$(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу $(CH_2)_r$-Y-X-O-P(O)$(OR_{20})_2$; группу -O-P(O)$(O^-)_2$; группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-O$)_q$-R_{20}; группу -$(CH_2)_p$-O-C(O)-$NR_{22}R_{23}$; или группу -Y-$(CH_2)_q$-$NR_{21}R_{21}$',

♦ R_{17} представляет собой атом водорода; группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-O$)_q$-R_{20}; группу -O-P(O)$(OR_{20})_2$; группу -O-P(O)$(O^-)_2$; гидроксигруппу;

гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; -$(CH_2)_r$-Y-$(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу -Y-$(CH_2)_q$-$NR_{21}R_{21}$'; или альдоновую кислоту,

- X представляет собой группу -$(CH_2)_s$- или группу -C(O)-,
- Y представляет собой связь или атом кислорода,
- R_{18} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу,
- R_{19} представляет собой атом водорода или гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу,
- R_{20} представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,
- R_{21} и R_{21}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, или гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{21}, R_{21}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

- R_{22} представляет собой (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу, группу -$(CH_2)_p$-$NR_{24}R_{24}$' или группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-O$)_q$-R_{20},
- R_{23} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{22}, R_{23}) вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 18 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или гетероциклоалкильную группу,

- R_{24} и R_{24}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{24}, R_{24}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от одного до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

- n означает целое число, равное 0 или 1,
- p означает целое число, равное 0, 1 или 2,
- q означает целое число, равное 1, 2, 3 или 4,
- r и s независимо означают целые числа, равные 0 или 1,

при условии, что R_{15}, R_{16} и R_{17} не могут одновременно представлять собой атомы водорода и, когда R_1 представляет собой метильную группу, R_{15} не может представлять собой метоксиэтокси группу,

при этом следует понимать, что:

- "арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
- "гетероарил" означает любую моно- или бициклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- "циклоалкил" означает любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,
- "гетероциклоалкил" означает любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которая может включать конденсированные, мостиковые или спиро-кольцевые системы,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкокси группы могут быть замещены 1 - 5 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или

разветвленного (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкенила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкинила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкил-S-, гидрокси, оксо (или *N*-оксида, в соответствующих случаях), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C_1-C_6)полигалогеналкила, трифторметокси или галогена, при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, и при этом следует понимать, что один или несколько атомов углерода предшествующих возможных заместителей могут быть дейтерированы,

их энантиомерам, диастереоизомерам и атропоизомерам, и их солям присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

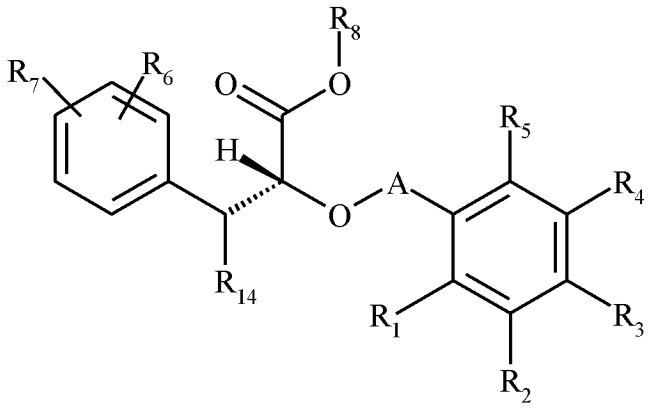
Из числа фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфоновая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, камфорная кислота и т.д.

Из числа фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, *трет*-бутиламин и т.д.

Предпочтительно по меньшей мере одна группа, выбранная из R_2, R_3, R_4 и R_5, не представляет собой атом водорода.

Более конкретно, соединения формулы (I), которым отдают предпочтение, являются соединениями, где n означает целое число, равное 1.

В другом варианте осуществления изобретения предпочтительными являются соединения формулы (I-a):

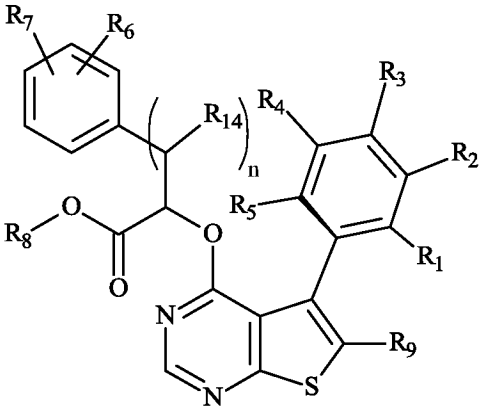


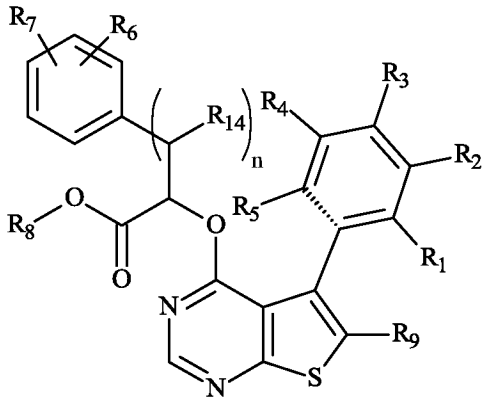
(I-a),

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{14} и A являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях изобретения R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или атом галогена. Более предпочтительно R_1 представляет собой метильную группу, этильную группу, атом брома или атом хлора.

Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие из-за затрудненного вращения вокруг одинарной связи, где разности энергий вследствие пространственной деформации или других причин создают барьер для вращения, который является достаточно высоким для обеспечения выделения индивидуальных конформеров. В случае соединений в соответствии с изобретением, атропоизомеры имеют следующее строение:





Предпочтительным атропоизомером является ($5S_a$).

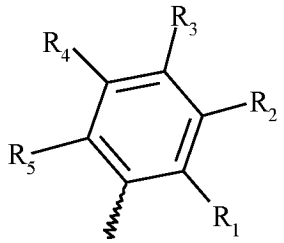
Предпочтительно R_{14} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, гидроксиметильную группу или гидроксиэтильную группу. Предпочтительно R_{14} представляет собой атом водорода.

Предпочтительно R_2 представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу. Более предпочтительно R_2

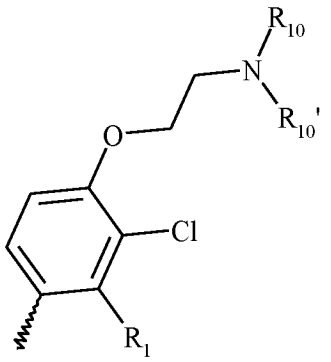
представляет собой метокси группу, гидроксигруппу, атом фтора, атом брома или атом хлора. Еще более предпочтительно R_2 представляет собой атом хлора.

R_3 предпочтительно представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу или -O-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$'. Предпочтительно R_3 представляет собой -O-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$'.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения



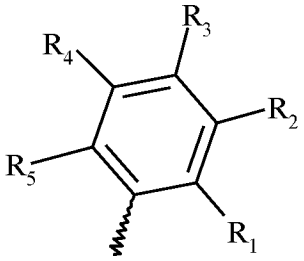
представляет собой



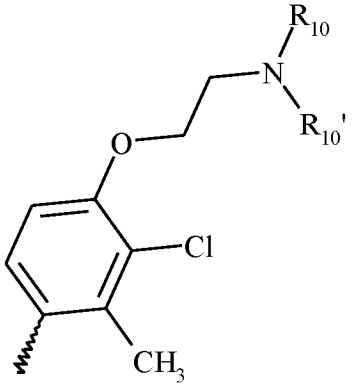
,

где R_1, R_{10} и R_{10}' являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях изобретения



представляет собой



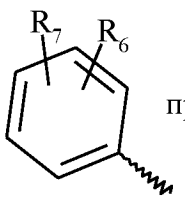
,

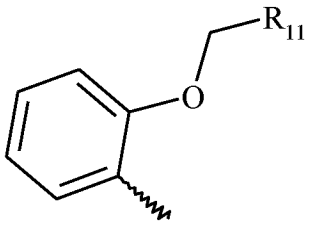
где R_{10} и R_{10}' являются такими, как определено для формулы (I).

R_4 и R_5 предпочтительно представляют собой атом водорода.

В предпочтительном варианте осуществления заместители пары (R_1, R_5) являются одинаковыми и заместители пары (R_2, R_4) являются одинаковыми. В предпочтительных соединениях изобретения заместители пары (R_1, R_5) являются одинаковыми и представляют собой (C_1-C_6)алкильную группу, предпочтительно метильную группу, в то время как заместители пары (R_2, R_4) являются одинаковыми и представляют собой атом галогена, предпочтительно атом хлора, или атом водорода.

В предпочтительных соединениях изобретения



представляет собой 

,

где R_{11} является таким, как определено для формулы (I).

R_7 предпочтительно представляет собой атом водорода.

Предпочтительно R_8 представляет собой атом водорода, группу $-CHR_aR_b$, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу или группу гетероарилалкил(C_1-C_6). Предпочтительно R_8 представляет собой группу $-CHR_aR_b$, в которой R_a представляет собой атом водорода или метильную группу и R_b представляет собой -O-C(O)-O-(C_1-C_8)алкильную группу; -O-C(O)-O-циклоалкильную группу; группу $-O-C(O)-NR_cR_c'$, в которой R_c и R_c' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу, (C_1-C_6)алкоксикарбонил(C_1-C_6)алкильную группу, или заместители пары (R_c, R_c') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода и азота; или группу $-O-P(O)(OH)_2$. Предпочтительными группами R_8 являются следующие: водород; метил; этил; (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил; группа $-CHR_aR_b$, в которой R_a представляет собой метильную группу и R_b представляет собой группу $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$ или группу $-O-C(O)-N(CH_3)_2$. Еще более предпочтительно R_8 представляет собой водород.

В предпочтительных соединениях изобретения R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, арильную группу или гетероарильную группу. Предпочтительно R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, арильную группу или гетероарильную группу. Более предпочтительно R_9 представляет собой проп-1-ин-1-ильную группу, бут-1-ин-1-ильную группу, фенильную группу или фуран-2-ильную группу. В более предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой 4-(бензилокси)фенильную группу, 4-(пиридин-4-илметокси)фенильную группу, 4-

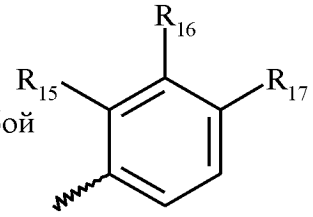
фенилбут-1-ин-1-ильную группу, 4-фторфенильную группу или 5-фторфуран-2-ильную группу. Еще более предпочтительно R_9 представляет собой 4-фторфенильную группу.

В предпочтительных соединениях изобретения R_{10} и R_{10}' независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, или заместители пары (R_{10}, R_{10}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу. Более предпочтительно R_{10} и R_{10}' представляют собой метильную группу, или заместители пары (R_{10}, R_{10}') вместе образуют 4-метилпиперазинильную группу или 4-этилпиперазинильную группу. В более предпочтительном варианте осуществления заместители пары (R_{10}, R_{10}') вместе образуют 4-метилпиперазинильную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления R_{10} и R_{10}' представляют собой метильную группу.

Предпочтительно R_{11} представляет собой -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-Cy_6. Более конкретно, R_{11} представляет собой -Cy_5-Cy_6.

Cy_5 предпочтительно представляет собой гетероарильную группу, в частности, пиримидинильную группу, пиразолильную группу, триазолильную группу, пиразинильную группу или пиридинильную группу. Более предпочтительно Cy_5 представляет собой пиримидин-4-ильную группу, пиразол-5-ильную группу, триазол-5-ильную группу, пиразин-2-ильную группу или пиридин-4-ильную группу. В предпочтительных соединениях изобретения Cy_5 представляет собой пиримидин-4-ильную группу.

В другом варианте осуществления изобретения Cy_5 представляет собой гетероарильную группу, которая замещена необязательно замещенной линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкильной группой, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкокси группой, группой -NR'R'', или линейной или разветвленной (C_1-C_6)полигалогеналкильной группой, при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу.

Предпочтительно, Cy_6 представляет собой  .

Cy_6 предпочтительно представляет собой 3-пиридинильную группу, 4-пиридинильную группу, пиридазин-4-ильную группу, пиразин-2-ильную группу или пиримидин-4-ильную группу, при этом следует понимать, что эти гетероарильные группы замещены группой, выбранной из $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^-)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; гидрокси($C_1$-$C_6$)алкила; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкила; или $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$. Более предпочтительно Cy_6 представляет собой 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ильную группу или 2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ильную группу.

Предпочтительно R_{16} и R_{17} представляют собой атом водорода и R_{15} представляет собой группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу; группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; или $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу, где R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{21}', Y, p, q, r и s являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях изобретения R_{15} и R_{17} представляют собой атом водорода и R_{16} представляет собой гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу $-O-P(O)(OR_{20})_2$; группу $-O-P(O)(O^-)_2$; группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; группу $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; группу $(CH_2)_r-Y-X-O-P(O)(OR_{20})_2$; или группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$, в которой R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{21}', R_{22}, R_{23}, X, Y, p, q, r и s являются такими, как определено для формулы (I).

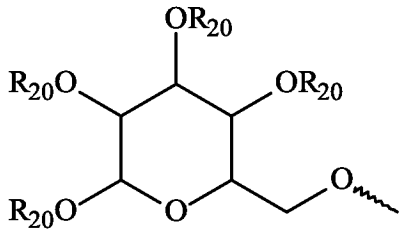
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R_{15} и R_{16} представляют собой атом водорода и R_{17} представляет собой группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; группу $-O-P(O)(OR_{20})_2$; группу $-O-P(O)(O^-)_2$; гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; или альдоновую кислоту, в которой R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{21}', Y, p, q, r и s являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения "гетероциклоалкил" согласно определению для R_{15}, R_{16} и R_{17} представляет собой

любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено 1 - 5 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, гидрокси или гидрокси(C_1-C_6)алкила.

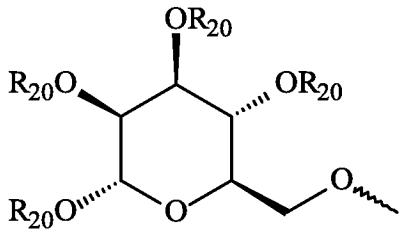
Предпочтительно R_{15} представляет собой группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; метоксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметильную группу; или группу $-Y-(CH_2)_q-N(CH_2-CH_2-OH)_2$, в которой Y, p и q являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях изобретения R_{16} представляет собой гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси группу; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$, где p и q являются такими, как определено для формулы (I); группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-CH_2-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$, в которой R_{22} является таким, как определено для формулы (I) и R_{23} представляет собой атом водорода, или в которой R_{22} и R_{23} представляют собой (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу, или в которой заместители пары (R_{22}, R_{23}) вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 18 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или гетероциклоалкил; группу $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$, в которой R_{21} и R_{21}' являются такими, как определено для формулы (I); группу $(CH_2)_r-O-X-O-P(O)(OR_{20})_2$, в которой X и r являются такими, как определено для формулы (I), и s означает целое число, равное 1; или $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-$гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, r и s означают целые числа, равные 0, и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы:



,

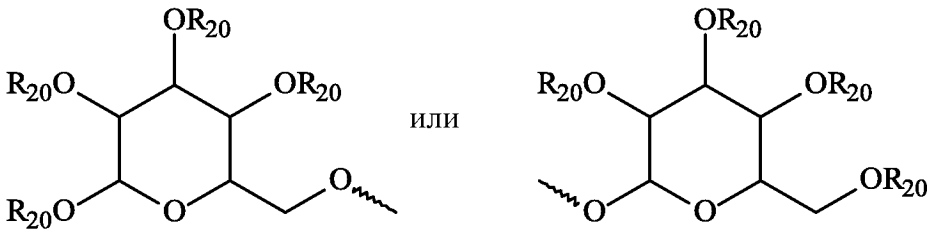
где каждый R_{20} является независимым. Более предпочтительно гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы:



,

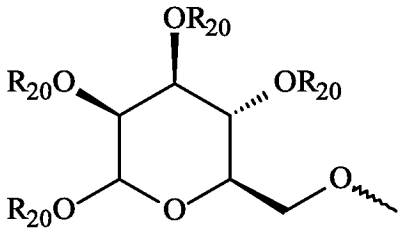
где каждый R_{20} является независимым.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R_{17} представляет собой гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; гидроксиэтильную группу; группу $-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; группу $-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-O-P(O)(O^-)_2$; группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$, в которой R_{21} и R_{21}' являются такими, как определено для формулы (I); (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси группу; D-маннуновую кислоту; или $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, s означает целое число, равное 0, r является таким, как определено для формулы (I), и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы:

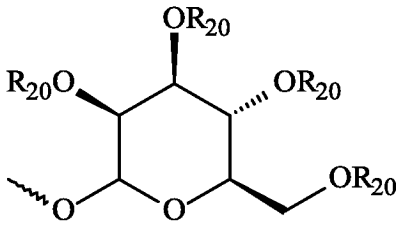


,

где каждый R_{20} является независимым. Более предпочтительно гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы:



или



,

где каждый R_{20} является независимым.

Из числа предпочтительных соединений изобретения могут быть упомянуты:

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-

{[2-(2-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(метоксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2-метоксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-{[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;

- метил 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-α-D-маннопиранозид;

- метил 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-2,3,4-три-*O*-метил-α-D-маннопиранозид;

- метил 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-α-D-маннопиранозид;

- метил 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-2,3,4-три-*O*-метил-α-D-маннопиранозид;

- 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-D-маннопираноза;

- 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-D-маннуновая кислота;

- 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]бензил}окси)этилиден]-β-D-маннопираноза;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(α-D-маннопиранозилокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-дигидроксипропокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(фосфоноокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфат;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-

{[2-(4-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(15-гидрокси-3-оксо-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадец-1-ил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;

- (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-бипиперидин-1'-илкарбонил)окси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(морфолин-4-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(диметиламино)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-3-[2-({2-[3-({[бис(2-метоксиэтил)карбамоил]окси}метил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{[(1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан-16-илкарбонил)окси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-

{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(диметиламино)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота;

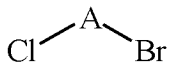
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфата динатриевая соль;

- 1-[(этоксикарбонил)окси]этил (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропаноат;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2'-(гидроксиметил)-2,5'-бипиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота.

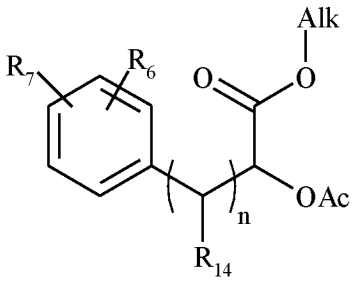
Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



(II),

где A является таким, как определено для формулы (I), в которой **1** означает место присоединения к атому хлора и **2** означает место присоединения к атому брома,

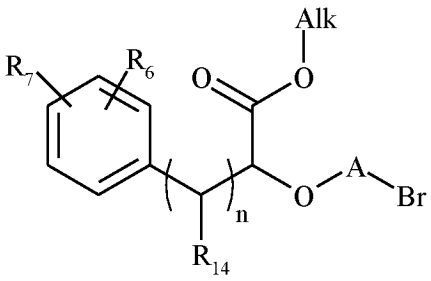
причем соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



(III),

где R_6, R_7, R_{14} и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

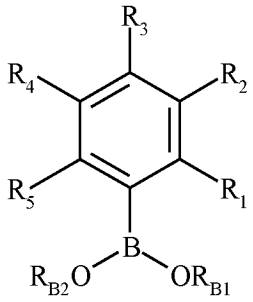
с получением соединения формулы (IV):



(IV),

где R_6, R_7, R_{14}, A и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше,

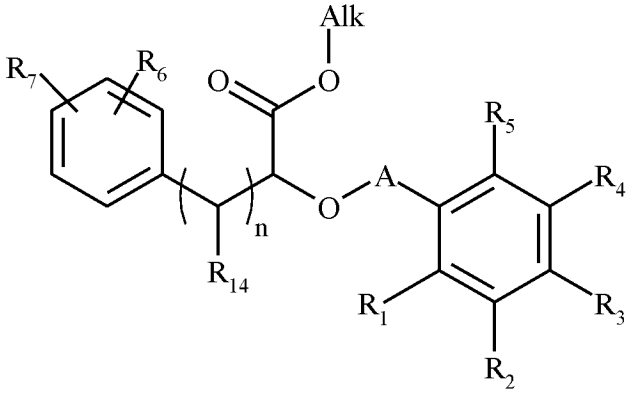
соединение формулы (IV) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (V):



(V),

где R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 являются такими, как определено для формулы (I), и R_{B1} и R_{B2} представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, или R_{B1} и R_{B2} вместе с атомами кислорода, несущими их, образуют необязательно метилированное кольцо,

с получением соединения формулы (VI):



(VI),

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{14}, A и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше,

Alk-O-C(O)- сложноэфирную функцию соединения формулы (VI) гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую необязательно можно подвергнуть реакции со спиртом формулы R_8'-OH или хлорированным соединением формулы R_8'-Cl, где R_8' представляет собой линейную или

разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, группу -CHR_aR_b, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил(C_1-C_6) или группу гетероарилалкил(C_1-C_6), R_a и R_b являются такими, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I), которое можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидрокси, амино...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

Соединения формул (II), (III), (V), R_8'-OH и R_8'-Cl либо доступны для приобретения, либо могут быть получены специалистом в данной области техники с использованием обычных химических реакций, описанных в литературе.

Фармакологическое исследование соединений изобретения показало, что они обладают проапоптотическими свойствами. Способность реактивировать апоптотический процесс в раковых клетках представляет большой терапевтический интерес для лечения злокачественных новообразований и иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний.

Более конкретно, соединения в соответствии с изобретением будут полезны для лечения хемо- или радиорезистентных злокачественных новообразований.

Из числа намеченных противоопухолевых терапий может быть упомянута, без какого-либо ограничения, терапия рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) в

комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Из числа фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты более конкретно те, которые подходят для перорального, парентерального, назального, чрес- или транскожного, ректального, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, капсулы, глоссеты, пастилки, суппозитории, кремы, мази, гели для кожи и питьевые или инъекционные ампулы.

Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы терапевтического показания, или каких-либо сопутствующих лечений, и находится в диапазоне от 0.01 мг до 1 г в 24 часа за одно или несколько введений.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к комбинации соединения формулы (I) с противоопухолевым средством, выбранным из генотоксичных средств, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации и их применению для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественного новообразования.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором EGFR, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором mTOR/PI3K, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором MEK, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором HER2, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором RAF, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором EGFR/HER2, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с таксаном, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором протеасом, иммуномодулятором или алкилирующим агентом, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации.

Комбинацию соединения формулы (I) с противоопухолевым средством можно вводить одновременно или последовательно. Предпочтительным путем введения является пероральный, причем соответствующие фармацевтические композиции могут обеспечивать незамедлительное или отсроченное высвобождение активных компонентов. Кроме того, соединения комбинации можно вводить в виде двух отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит один из активных компонентов, или в виде одной фармацевтической композиции, в которой активные компоненты находятся в смеси.

Для лечения злокачественного новообразования соединения изобретения также можно применять в комбинации с радиотерапией.

В заключение, соединения изобретения могут быть связаны с моноклональными антителами или их фрагментами или связаны с каркасными белками, которые могут относиться или не относиться к моноклональным антителам.

Фрагменты антител следует понимать как фрагменты Fv, scFv, Fab, F(ab')2, F(ab'), scFv-Fc типа или диатела, которые обычно имеют такую же специфичность связывания, что и антитело, из которого они происходят. В соответствии с настоящим изобретением, фрагменты антител изобретения могут быть получены исходя из антител с помощью методов, таких как переваривание ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или посредством расщепления

дисульфидных мостиков с помощью химического восстановления. Другим путем, фрагменты антител, включенных в настоящее изобретение, могут быть получены с использованием методик генетической рекомбинации, также хорошо известных специалисту в данной области техники, или даже посредством пептидного синтеза с помощью, например, автоматических пептидных синтезаторов, таких как те, которые поставляются компанией Applied Biosystems, и т.д.

Под каркасными белками, которые могут относиться или не относиться к моноклональным антителам, понимают белок, который содержит или не содержит укладку цепи иммуноглобулинов и который обеспечивает способность к связыванию, такую же, как и у моноклонального антитела. Специалисту в данной области техники известно, каким образом выбрать каркас белка. Более конкретно, известно, что должен быть выбран такой каркас, который будет демонстрировать несколько следующих отличительных признаков (Skerra A., J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): хорошая филогенетическая консервативность, прочная архитектура с хорошо известной трехмерной молекулярной организацией (как, например, на основании кристаллографии или ЯМР), небольшой размер, отсутствие или лишь низкая степень посттрансляционных модификаций, простота получения, экспрессии и очистки. Таким каркасным белком может быть, без ограничения перечисленным, структура, выбранная из группы, состоящей из фибронектина и предпочтительно десятого домена фибронектина типа III (FNfn10), липокалина, антикалина (Skerra A., J. Biotechnol. 2001, 74(4):257-75), белка Z, производного из домена B стафилококкового белка A, тиоредоксина A или любого белка с повторяющимся доменом, таким как "анкириновый повтор" (Kohl *и др.*, PNAS 2003, 100(4), 1700-1705), "армадилло повтор", "богатый лейцином повтор" или "тетратрикопептидный повтор". Также можно упомянуть каркас, производный из токсинов (как, например, токсины скорпиона, насекомых, растений или моллюсков) или белковых ингибиторов нейрональной синтазы оксида азота (PIN).

Следующие Синтезы и Примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его каким-либо образом.

Общие Методики

Все реагенты, полученные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки. Безводные растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной сушки.

Флэш-хроматографию выполняли на приборе ISCO CombiFlash Rf 200i с предварительно заправленными силикагелевыми картриджами (Redi*Sep*®R_f Gold High Performance).

Тонкослойную хроматографию проводили на 5×10 см пластинах, покрытых силикагелем Merck Type 60 F254.

Нагревание микроволновым излучением выполняли в приборе Anton Parr MonoWave или CEM Discover®.

Операции очистки с помощью препаративной ВЭЖХ выполняли на системе Armen Spot Liquid Chromatography с Gemini-NX® 10 мкм C18, 250 мм × 50 мм в.д. колонкой, работая при скорости потока 118 мл·мин$^{-1}$ с УФ детектированием на диодной матрице (210 – 400 нм), используя 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

Аналитическая ЖХ-МС: Соединения настоящего изобретения характеризовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектроскопии (ВЭЖХ-МС) на приборе Agilent HP1200 с Agilent 6140 квадрупольным ЖХ/МС, работая с электрораспылительной ионизацией в режиме положительных или отрицательных ионов. Диапазон сканирования молекулярных масс составлял от 100 до 1350. Параллельное УФ-детектирование проводили на 210 нм и 254 нм. Образцы вводили в виде 1 мМ раствора в ACN, или в смеси ТГФ/H_2O (1:1) с помощью 5 мкл петлевого дозатора. ЖХМС анализы выполняли на двух приборах, один из которых работал с основными, а другой с кислыми элюентами.

Основная ЖХМС: Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50 мм × 3.00 мм в.д. колонка при 23 °C, при скорости потока 1 мл·мин$^{-1}$, используя 5 мМ бикарбонат аммония (растворитель A) и ацетонитрил (растворитель B) с градиентом, начиная со 100%-ного растворителя A и завершая 100%-ным растворителем B в течение различных/определенных промежутков времени.

Кислая ЖХМС: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1.8 мкм, 50 мм × 4.6 мм в.д. колонка при 40 °C, при скорости потока 1 мл·мин$^{-1}$, используя 0.02 % об./об. водную муравьиную кислоту (растворитель A) и 0.02 % об./об. муравьиную

кислоту в ацетонитриле (растворитель B) с градиентом, начиная со 100%-ного растворителя A и завершая 100%-ным растворителем B в течение различных/определенных промежутков времени.

^{1}H-ЯМР исследования выполняли на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, используя ДМСО-d_6 или $CDCl_3$ в качестве растворителя. ^{1}H ЯМР данные представлены в виде дельта-значений, приведенных в миллионных долях (м.д.), используя остаточный пик растворителя (2.50 м.д. для ДМСО-d_6 и 7.26 м.д. для $CDCl_3$) в качестве внутреннего стандарта. Картины расщепления обозначены в виде: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), m (мультиплет), br s (широкий синглет), dd (дублет дублетов), td (триплет дублетов), dt (дублет дублетов), ddd (дублет дублета дублетов).

Газовую хроматографию, комбинированную с масс-спектрометрией низкого разрешения, выполняли на газовом хроматографе Agilent 6850 и масс-спектрометре Agilent 5975C, используя 15 м × 0.25 мм колонку с 0.25 мкм покрытием HP-5MS и гелием в качестве газа-носителя. Источник ионов: EI^+, 70 эВ, 230 °C, квадруполь: 150 °C, интерфейс: 300 °C.

Данные МСВР определяли на приборе Shimadzu IT-TOF, температура источника ионов 200 °C, ESI +/-, напряжение ионизации: (+-)4.5 кВ. Разрешение по массам мин. 10000.

Элементарные анализы выполняли на элементном анализаторе Thermo Flash EA 1112.

Перечень сокращений

Сокращение	**Название**
Ac	ацетил
AIBN	2-[(1-циано-1-метилэтил)азо]-2-метилпропаннитрил
AtaPhos	бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)-дихлорпалладий(II)
ДХМ	метиленхлорид
DIPA	диизопропиламин
ДМФА	диметилформамид
DSC	*N,N'*-дисукцинимидилкарбонат
экв.	эквивалент
Et	этил

HMDS	гексаметилдисилазан
^{i}Pr	изопропил
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
NBS	*N*-бромсукцинимид
^{n}Bu	*н*-бутил
Ph	фенил
PPh_3	трифенилфосфин
к.т.	комнатная температура
^{t}Bu	*трет*-бутил
^{t}BuXPhos	2-ди(*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил
TEA	триэтиламин
ТГФ	тетрагидрофуран

Общая Методика I

Стадия A

1 экв. соединения **Синтеза 1**, 2 экв. подходящего производного бороновой кислоты, 2 экв. карбоната цезия и 0.1 экв. дихлорида бис(PPh_3)палладия(II) помещали в колбу. Добавляли смесь 1,4-диоксана и воды (4:1, 10 мл/ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере аргона до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и pH доводили до 6 с помощью 2 M водного раствора HCl и затем экстрагировали с помощью ДХМ. Летучие компоненты из отделенной органической фазы упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и метанол в качестве элюентов.

Стадия B

Полученное промежуточное соединение растворяли в смеси диоксан-вода 1:1 (10 мл/ммоль) и добавляли 10 экв. LiOH x H_2O. Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли соляным раствором, нейтрализовали 2 M водным раствором HCl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с

обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже.

Общая Методика II

Стадия A

1 экв. соединения **Синтеза 2** или 1 экв. соединения **Синтеза 3**, 2 экв. подходящего спирта (если не указано иное) и 2 экв. PPh_3 растворяли в сухом толуоле (0.2 М для фенола). Добавляли 2 экв. ди-*трет*-бутил азодикарбоксилата и смесь перемешивали при 60 °C под азотом до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и сырое промежуточное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии, используя этилацетат и метанол в качестве элюентов.

Стадия B

Полученное промежуточное соединение растворяли в смеси диоксан-вода 1:1 (10 мл/ммоль) и добавляли 10 экв. LiOH x H_2O. Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли соляным раствором, нейтрализовали 2 М водным раствором HCl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже.

Общая Методика III

Стадия A

К раствору 1 экв. соединения **Синтеза 5** в сухом ацетонитриле (15 мл/ммоль) добавляли 1.5 экв. DSC и 3 экв. TEA и смесь перемешивали в течение одного часа при к.т. К полученной в результате смеси добавляли 2 экв. подходящего амина и дополнительно перемешивали в течение 1 часа при к.т. Реакционную смесь инжектировали непосредственно на силикагелевую колонку для флэш-хроматографии (160 г/ммоль, кондиционировали с помощью EtOAc) и хроматографировали с использованием EtOAc и MeOH (содержащего 1.2 % NH_3) в качестве элюентов.

Стадия B

Продукт Стадии A растворяли в смеси диоксан-вода (1:1, 10 мл/ммоль) и добавляли 10 экв. LiOH x H_2O. Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не

наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 2 М раствором HCl и инжектировали непосредственно на RP18 колонку и хроматографировали с использованием 5 мМ водного раствора NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереомер, элюирующийся позже.

Общая Методика IV

Стадия А

1 экв. подходящего фенольного производного, 2 экв. подходящего спиртового производного и 2 экв. PPh_3 растворяли в сухом толуоле (0.2 М для фенола) в атмосфере N_2, затем добавляли 2 экв. ди-*трет*-бутил азодикарбоксилата и смесь перемешивали при 60 °С до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Стадия В

1 экв. фенольного производного, полученного на Стадии А, растворяли в сухом ТГФ. Раствор охлаждали до -78 °С под аргоном и затем по каплям добавляли 1.2 экв. ^nBuLi (1.6М в гексане). Спустя 15 минут по каплям добавляли 1.5 экв. 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. Охлаждающую баню удаляли и смеси давали медленно нагреться до к.т. Затем смесь гасили раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая Методика V

1 экв. соединения **Синтеза 1**, 3 экв. подходящего производного бороновой кислоты, 4.5 экв. карбоната цезия и 0.15 экв. дихлорида бис(PPh_3)палладия(II) в диоксане (30 мл/ммоль) и воде (15 мл/ммоль) перемешивали в атмосфере N_2 при 60 °С до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем добавляли 20 экв. $LiOH \times H_2O$ (832 мг/ммоль) и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором, значение pH доводили до 6, используя 1М раствор HCl, затем смесь фильтровали и осадок промывали диоксаном. Летучие компоненты фильтрата упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной

хроматографии с обращенной фазой, используя 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов.

Синтез 1: этил (*2R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропаноат

*Стадия A: 6-йод-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он*

В 2 л круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружали раствор 433 мл уксусной кислоты, 13 мл серной кислоты и 87 мл воды. К нагретому до 60 °C перемешиваемому раствору в течение 1 часа добавляли 69.3 г 3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (0.46 моль), 51.9 г йодной кислоты (0.23 моль) и 104 г йода (0.41 моль). Полученную в результате суспензию охлаждали до к.т., отфильтровывали, промывали смесью уксусной кислоты и воды (5:1) и затем диэтиловым эфиром. Полученное в результате бежевое кристаллическое твердое вещество сушили на воздухе с получением 6-йод-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.57 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)

^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d_6) δ 168.3, 155.9, 146.1, 130.8, 126.7, 76.4

*Стадия B: 4-хлор-6-йодтиено[2,3-*d*]пиримидин*

В 1 л круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и $CaCl_2$-трубкой загружали 113 мл оксихлорида фосфора и 35 мл *N*,*N*-диметиланилина (0.29 моль). К смеси в течение 5 минут порциями добавляли 75.54 г 6-йод-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (из Стадии A) (0.27 моль). Реакционную смесь перемешивали при 105 °C в течение 1 часа. Полученную в результате суспензию охлаждали до 10 °C, фильтровали и промывали гексаном. Сырой продукт добавляли к ледяной воде и перемешивали в течение 10 минут, отфильтровывали, промывали холодной водой, диэтиловым эфиром и сушили на воздухе с получением 4-хлор-6-йодтиено[2,3-*d*]пиримидина в виде бежевого кристаллического твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d_6) δ 172.3, 152.9, 151.9, 131.1, 128.9, 86.5

Стадия C: 5-бром-4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин

В 1 л круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром и барботажным устройством, загружали 600 мл MeCN. Добавляли 84.9 г 4-хлор-6-йодтиено[2,3-*d*]пиримидина (из Стадии B) (0.29 моль), 50.9 г NBS (0.29 моль) и 8.5 мл комплекса тетрафторборная кислота - диэтиловый эфир. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. К смеси тремя порциями добавляли дополнительные 22.9 г (0.12 моль) NBS. После охлаждения суспензии до 0 °C и перемешивания в течение еще 1 часа осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и сушили на воздухе с получением 5-бром-4-хлор-6-йодтиено[2,3-*d*]пиримидина в виде бежевого кристаллического твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.88 (s, 1H)

^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6) δ 171.3, 152.9, 152.3, 126.0, 112.4, 92.9

Стадия D: 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин

75.08 г 5-бром-4-хлор-6-йодтиено[2,3-*d*]пиримидина (из Стадии C) (200 ммоль), 53.63 г 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (240 ммоль), 130 г карбоната цезия (400 ммоль), 2.245 г $Pd(OAc)_2$ (10 ммоль) и 8.50 г ^{t}BuXPhos (20 ммоль) помещали в 2 л колбу. Добавляли 600 мл ТГФ и 200 мл воды и смесь затем перемешивали в течение ночи при 70 °C в атмосфере аргона. ТГФ упаривали и затем продукт собирали с помощью фильтрования. Сырой продукт подвергали действию ультразвука в 250 мл MeCN и снова отфильтровывали. Затем 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин кристаллизовали из смеси EtOH/ТГФ (2:1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 9.02 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H)

Стадия E: [2-(бромметил)фенил]ацетат

60.07 г 2-метилфенилацетата (400 ммоль) и 106.8 г NBS (600 ммоль) помещали в 1 л колбу. Добавляли 500 мл циклогексана и затем при интенсивном перемешивании в течение 30 минут добавляли 3.284 г AIBN (20 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения, затем охлаждали до к.т. Осадок отфильтровывали и промывали циклогексаном. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт использовали на Стадии B без дополнительной очистки.

Стадия F: этил 2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноат

23.10 г безводного LiCl (545 ммоль) и 65.36 г безводного $ZnCl_2$ (479.6 ммоль) помещали в 2 л колбу, затем сушили при 160 °C при давлении 0.1 мм Hg в течение 1 часа. После охлаждения до к.т., в атмосфере аргона добавляли 26.49 г магниевой стружки (1090 ммоль) и 1 л сухого, предварительного охлажденного (0 °C) ТГФ. Полученную в результате смесь погружали в ледяную баню и затем перемешивали в течение 30 минут.

100 г [2-(бромметил)фенил]ацетата (из Стадии E) (~ 436 ммоль) растворяли в 120 мл сухого ТГФ и добавляли к предварительно охлажденной неорганике в течение 15 минут. После добавления реагента полученную в результате смесь перемешивали в течение 45 минут, поддерживая температуру в диапазоне 0-5 °C. К смеси в течение 5 минут добавляли 64.82 мл этил 2-оксоацетата (654 ммоль, 50 % в толуоле) и полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 15 минут.

Оставшуюся неорганику из смеси удаляли путем фильтрования и затем к фильтрату добавляли 500 мл MeOH. Эту смесь перемешивали до тех пор, пока не завершилась внутримолекулярная миграция ацетильной группы от фенольного кислорода к алкильному кислороду. К смеси добавляли 30 мл уксусной кислоты, затем летучие компоненты упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 350 мл воды и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором, и затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 100 мл гексана и смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °C. Образовавшиеся белые кристаллы собирали с помощью фильтрования и промывали гексаном с получением этил 2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата-(*рац*). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.09 (t, 3H)

*Стадия G: этил (2*R*)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноат и этил (2*S*)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноат*

Энантиомеры этил 2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (из Стадии F) разделяли с помощью хиральной хроматографии. *Колонка:* OD; *Элюенты:* гептан/EtOH; энантиомер, элюирующийся раньше, собирали в качестве этил (2*S*)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата с 99.8 % ее, и энантиомер,

элюирующийся позже, собирали в качестве этил (2*R*)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата с 99.9 % ее.

Стадия H: (4-бром-2-хлорфенокси)-триметилсилан

20.8 г 4-бром-2-хлорфенола (100 ммоль) растворяли в 150 мл сухого ТГФ, затем добавляли 24.2 г HMDS (150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в атмосфере аргона в течение 1.5 часа, затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 7.49 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 0.26 (s, 9H)

Стадия I: 4-бром-2-хлор-3-метилфенол

48 мл раствора ^{n}BuLi в гексанах (2.5M, 120 ммоль) при -78 °C в атмосфере аргона по каплям добавляли к раствору 12.1 г сухого DIPA (120 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ. Смесь перемешивали в течение 30 минут при такой же температуре и затем по каплям добавляли 28.0 г (4-бром-2-хлорфенокси)-триметилсилана (из Стадии H) (100 ммоль). Спустя 2.5 часа по каплям добавляли 21.3 г MeI (150 ммоль), затем охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 100 мл раствора NH_4OH и 200 мл раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную в результате темную массу несколько раз нагревали в колбе с обратным холодильником с чистым гексаном (аликвоты 150-150 мл) и декантировали, оставляя черную смолу. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением 19.0 г 4-бром-2-хлор-3-метилфенола, причем сырой продукт использовали далее без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.49 (s, 3H)

Стадия J: (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилан

20.8 г HMDS (129 ммоль) добавляли к раствору 19.0 г 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (из Стадии I) (86.0 ммоль) в 150 мл сухого ТГФ. Смесь перемешивали при 85 °C под баллонным аргоном в течение 1.5 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилан использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 7.30 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.28 (s, 9H)

Стадия K: 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

Раствор 25.2 г (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилана (из Стадии J) (86.0 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ охлаждали до -78 °C под аргоном и затем по каплям добавляли 38 мл раствора ^{n}BuLi в гексанах (2.5M, 94.6 ммоль). Спустя 5 минут по каплям добавляли 19.2 г 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (103 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смеси давали медленно нагреться до к.т. Затем смесь добавляли к 200 мл раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и пропускали через набивку силикагеля, используя гексан и EtOAc в качестве элюентов. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси EtOAc и гексана с получением 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 10.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)

Стадия L: 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]-4-метилпиперазин

10.0 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (из Стадии K) (37.2 ммоль), 8.7 г 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (60.3 ммоль) и 15.8 г PPh_3 (60.3 ммоль) растворяли в 100 мл сухого толуола и затем по каплям добавляли 27 мл диэтилазодикарбоксилата (60.3 ммоль, 40 % раствор в толуоле). Смесь перемешивали при 50 °C под аргоном в течение 1.5 часа. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и добавляли 100 мл Et_2O. Осажденные белые кристаллы отфильтровывали и промывали с помощью Et_2O. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя $CHCl_3$ и MeOH в качестве элюентов. Полученное в результате светло-коричневое масло кристаллизовали из гексана с получением 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]-4-метилпиперазина в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.56 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.29 (br s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)

Стадия M: этил (2R)-2-ацетокси-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропаноат

9.06 г этил (2*R*)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (из Стадии G, 36 ммоль), 7.12 г 2-хлор-4-(хлорметил)пиримидина (44 ммоль), 5.97 г K_2CO_3 (44 ммоль) и 1.22 г KI (1.22 ммоль) помещали в 250 мл колбу. Добавляли 70 мл ДМФА и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем реакционную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-2-ацетокси-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропаноата. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.86 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (td, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.07 (qm, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.09 (t, 3H)

Стадия N: этил (2R)-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноат

8.568 г этил (2*R*)-2-ацетокси-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропаноата (из Стадии M) (23 ммоль) растворяли в 100 мл этанола, затем добавляли 1.8 мл раствора этилата натрия (1.0M в этаноле) и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органику сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноата. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.00 (dm, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.11 (t, 3H)

Стадия O: соединение Синтеза 1

17.18 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидина (из Стадии D, 50 ммоль) и 18.52 г этил (2*R*)-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноата (из Стадии N, 55 ммоль) растворяли в 250 мл сухого ТГФ, затем добавляли 48.87 г Cs_2CO_3 (150 ммоль) и смесь перемешивали при 70 °C в

атмосфере N_2 до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем добавляли 2.17 г 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтил]-4-метилпиперазина (из Стадии L, 55 ммоль), 560 мг AtaPhos (2.5 ммоль) и 250 мл H_2O и смесь перемешивали под азотом при 70 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт отделяли с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc и MeOH (содержащий 1.2 % NH_3) в качестве элюентов. Соединение **Синтеза 1** получали в виде смеси атропоизомеров.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.87(dd, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29-4.11 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.15-2.15 (br s, 8H), 3.13 (dd, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (t, 3H)

$(M+2H)^{2+}$ = 416.1197

Синтез 2: этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-(3-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат

Используя Общую Методику I, Стадия A, и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, соединение **Синтеза 2** получали в виде смеси диастереоизомеров.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 9.65 (br s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.94-6.90 (dm, 1H), 6.78-6.73 (tm, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.26-4.00 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.42 (br s, 3H), 3.00-2.30 (br s, 8H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (t, 3H)

$(M+2H)^{2+}$ = 445.1524

Синтез 3: этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-(4-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат

Используя Общую Методику I, Стадия A, и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, соединение **Синтеза 3** получали в виде смеси диастереоизомеров.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.03-2.41 (m, 13H), 2.56 (dd, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.05 (t, 3H)

$(M+2H)^{2+}$ = 445.1517

Синтез 4a: 2-[2-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Используя Общую Методику IV, 2-йодфенол в качестве подходящего фенола и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанол в качестве подходящего спирта, получали соединение **Синтеза 4a**.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.50 (dd, 1H), 7.41 (tm, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)

Синтез 4b: 2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Используя Общую Методику IV, 2-йодфенол в качестве подходящего фенола и 2-(2-метоксиэтокси)этанол в качестве подходящего спирта, получали соединение **Синтеза 4b**.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.48 (dm, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.94 (dm, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.26 (s, 12H)

Синтез 4c: 2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Используя Общую Методику IV, 2-йодфенол в качестве подходящего фенола и 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанол в качестве подходящего спирта, получали соединение **Синтеза 4c**. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.48 (dm, 1H),

7.49-7.46 (m, 1H), 6.94 (dm, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.71-3.39 (m, 8H), 3.22 (s, 3H), 1.26 (s, 12H)

Синтез 4d: 2-[2-(2-метоксиэтоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Стадия A: 1-бром-2-(2-метоксиэтоксиметил)бензол

К 20 мл 2-метоксиэтанола (672 ммоль, 20 экв) при 0 °C небольшими порциями добавляли 4.03 г гидрида натрия (100.8 ммоль, 60 % в масле, 3 экв.). После 30 минут перемешивания добавляли 8.40 г 1-бром-2-(бромметил)бензола (33.6 ммоль, 1 экв.), затем реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и дополнительно перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 1-бром-2-(2-метоксиэтоксиметил)бензола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H)

Стадия B: соединение Синтеза 4d

Продукт из Стадия A превращали в подходящий сложный эфир бороновой кислоты, используя Общую Методику IV, Стадия B, с получением соединения **Синтеза 4d**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.80 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.66 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)

Синтез 4e: 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтоксиметил)фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Стадия A: 2-[2-[(2-йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропиран

К раствору 2.34 г (2-йодфенил)метанола (10 ммоль, 1 экв.) в 25 мл сухого ДМФА при 0 °C небольшими порциями добавляли 440 мг гидрида натрия (11 ммоль, 60 % в масле, 1.1 экв.). После 30 минут перемешивания добавляли 2.5 г 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (12 ммоль, 1.2 экв.), затем реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и дополнительно перемешивали при 50 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После

экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 2-[2-[(2-йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропирана. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H)

Стадия B: соединение Синтеза 4e

К раствору 1.0 г продукта из Стадия A (2.76 ммоль, 1 экв.) в 15 мл сухого ТГФ при 0 °C в течение 2 минут добавляли 4.24 мл раствора ^{i}PrMgCl x LiCl (5.52 ммоль, 1.3M в ТГФ, 2 экв.). После 10 минут перемешивания добавляли 1.40 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6.9 ммоль, 2.5 экв.) и затем смесь перемешивали при 0 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения **Синтеза 4e**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.68 (t, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 4H)

Синтез 4f: 2-[2-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметил]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Стадия A: 4-[(2-бромфенил)метоксиметил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан

К раствору 1.3 мл (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (11 ммоль, 1.1 экв) в 25 мл сухого ДМФА при 0 °C небольшими порциями добавляли 440 мг гидрида натрия (11 ммоль, 60 % в масле, 1.1 экв.). После 30 минут перемешивания добавляли 2.5 г 1-бром-2-(бромметил)бензола (10 ммоль, 1 экв.), затем реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой

продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 4-[(2-бромфенил)метоксиметил]-2,2-диметил-1,3-диоксолана. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 4.65 (dd, 2H), 4.36 (qui, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)

Стадия B: соединение Синтеза 4f

Продукт из Стадия А превращали в подходящий сложный эфир бороновой кислоты, используя Общую Методику IV, Стадия В, с получением соединения **Синтеза 4f**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.65 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.68 (dd, 2H), 4.20 (qui, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.30 (s, 12H), 1.26 (s, 3H)

Синтез 4g: 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтоксиметил)фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Стадия A: 2-[2-[(3-йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропиран

К раствору 2.34 г (3-йодфенил)метанола (10 ммоль, 1 экв.) в 25 мл сухого ДМФА при 0 °C небольшими порциями добавляли 440 мг гидрида натрия (11 ммоль, 60 % в масле, 1.1 экв.). После 30 минут перемешивания добавляли 2.5 г 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (12 ммоль, 1.2 экв.), затем реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и перемешивали при 50 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 2-[2-[(3-йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропирана. МС (EI, 70 эВ) m/z (% относительная интенсивность, [ион]): 85 (100), 217 (57), 233 (15), 278 (15), 362 (1)

Стадия B: соединение Синтеза 4g

К раствору 1.0 г продукта из Стадия А (2.76 ммоль, 1 экв.) в 15 мл сухого ТГФ при 0 °C в течение 2 минут добавляли 4.24 мл раствора ^{i}PrMgCl x LiCl (5.52 ммоль, 1.3М в ТГФ, 2 экв.). После 10 минут перемешивания добавляли 1.40 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6.9 ммоль, 2.5 экв.), затем смесь перемешивали при 0 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным

раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения **Синтеза 4g**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 1.94-1.47 (m, 6H), 1.37 (s, 12H)

Синтез 4h: 2-[3-[2-метокси-1-(метоксиметил)этокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 880 мг (4 ммоль, 1 экв.) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола и 1371 мг (5.0 ммоль, 1.25 экв.) [2-метокси-1-(метоксиметил)этил] 4-метилбензолсульфоната в 16 мл ДМФА добавляли 1954 мг (6.0 ммоль, 1.5 экв.) карбоната цезия и смесь перемешивали при 75 °C в течение 16 часов, затем при 85 °C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 25 мл соляного раствора и смесь экстрагировали 3 x 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением соединения **Синтеза 4h**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{27}BO_5$: 322.1952; найдено: 323.2025 (M+H)

Синтез 4i: 2-[4-[2-метокси-1-(метоксиметил)этокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 880 мг (4 ммоль, 1.0 экв.) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола и 1371 мг (5.0 ммоль, 1.25 экв.) [2-метокси-1-(метоксиметил)этил] 4-метилбензолсульфоната в 16 мл ДМФА добавляли 1954 мг (6.0 ммоль, 1.5 экв.) карбоната цезия и смесь перемешивали при 75 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 25 мл соляного раствора и смесь экстрагировали 3 x 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением соединения **Синтеза 4i**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{27}BO_5$: 322.1952; найдено: 323.2036 (M+H)

Синтез 4j: [(*2R*)-4,5-диацетокси-6-метокси-2-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]тетрагидропиран-3-ил]ацетат

*Стадия A: метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-α-*D*-маннопиранозид*

2.25 г (4 ммоль) метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-6-трифенилметил-α-*D*-маннопиранозида при 85 °C растворяли в 30 мл уксусной кислоты, затем добавляли 15 мл воды и смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до к.т., затем выливали в ледяной соляной раствор. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-α-*D*-маннопиранозида. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 5.11-5.03 (m, 3H), 4.85 (t, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.11-1.91 (s, 9H)

Стадия B: соединение Синтеза 4j

Исходя из метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-α-*D*-маннопиранозида и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия A, получали соединение **Синтеза 4j**. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.31 (t, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.15-1.92 (s, 9H), 1.29 (s, 12H)

Синтез 4k: 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-[[(*2S*)-3,4,5,6-тетраметокситетрагидропиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3,2-диоксаборолан

*Стадия A: метил-6-трифенилметил 2,3,4-три-*O*-метил-α-*D*-маннопиранозид*

К раствору 8.08 г (18.51 ммоль) метил 6-трифенилметил-α-*D*-маннопиранозида в 150 мл ДМФА при 0 °C по частям добавляли 2.89 г гидрида натрия (60 % в минеральном масле, 72.2 ммоль, 3.9 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Затем при 0 °C по каплям добавляли 5.20 мл MeI (11.8 г, 83.3 ммоль, 4.5 экв.) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли 10 мл MeOH, перемешивали в течение 15 минут и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 200 мл воды и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением метил-6-трифенилметил 2,3,4-три-*O*-метил-α-*D*-маннопиранозида. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.44-7.23 (m, 15H), 4.85 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (t, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.1 (dd, 1H)

Стадия B: *метил 2,3,4-три*-O-*метил*-α-D-*маннопиранозид*

1.914 г метил-6-трифенилметил 2,3,4-три-*O*-метил-α-*D*-маннопиранозида (4.0 ммоль) растворяли в 30 мл уксусной кислоты при 85 °C, затем добавляли 15 мл воды и смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в ледяной соляной раствор. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением метил 2,3,4-три-*O*-метил-α-*D*-маннопиранозида. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 4.72 (d, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.22 (m, 1H)

Стадия C: *соединение Синтеза 4k*

Исходя из метил 2,3,4-три-*O*-метил-α-*D*-маннопиранозида и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия A, получали соединение **Синтеза 4k**. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.31 (dd, 1H), 7.25 (dm, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (dm, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.41 (t, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)

Синтез 4l: [(*2R*)-4,5-диацетокси-6-метокси-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]тетрагидропиран-3-ил]ацетат

Исходя из метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-α-*D*-маннопиранозида (из **Синтеза 4j,** Стадия A) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия A, получали соединение **Синтеза 4l**. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.60(m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.23 (t, 1H), 5.13 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.14-1.92 (s, 9H), 1.27 (s, 12H)

Синтез 4m: 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-[[(*2S*)-3,4,5,6-тетраметокситетрагидропиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Исходя из метил 2,3,4-три-*O*-метил-α-*D*-маннопиранозида (из **Синтеза 4j,** Стадия A) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия A, получали соединение **Синтеза 4m**. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.61 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.37-3.28 (s, 12H), 1.27 (s, 12H)

Синтез 4n: [(2*R*)-4,5,6-триацетокси-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]тетрагидропиран-3-ил]ацетат

Стадия A: 1,2,3,4-тетра-O-*ацетил-α/β*-D-*маннопираноза*

2.36 г 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил-6-трифенилметил-α/β-*D*-маннопиранозы (4.0 ммоль) растворяли в 30 мл уксусной кислоты при 65 °C, затем добавляли 15 мл воды и смесь перемешивали при 65 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в ледяной соляной раствор. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил-α/β-*D*-маннопиранозы. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 6.06-5.97 (d, 1H), 5.20-5.06 (t, 1H), 5.31-5.18 (dd, 1H), 5.35-5.14 (dd, 1H), 4.89-4.87 (t, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 2.20-1.90 (s, 12H)

Стадия B: соединение Синтеза 4n

Исходя из 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил-α/β-*D*-маннопиранозы и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия A, соединение **Синтеза 4n** получали в виде смеси стереоизомеров. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.60 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.15-6.00 (d, 1H), 5.43-5.15 (m, 3H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 2.19-1.92 (s, 12H), 1.27 (s, 12H)

Синтез 4o: [(3*R*,4*S*,6*S*)-3,4,5-триацетокси-6-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]тетрагидропиран-2-ил]метилацетат

и

Синтез 4p: [(2*R*,3*aS*,6*R*,7*S*)-6,7-диацетокси-2-метил-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-5,6,7,7a-тетрагидро-3*aH*-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиран-5-ил]метилацетат

*Стадия A: 1-бром-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-α/β-*D*-маннопираноза*

1 мл уксусного ангидрида добавляли к 30 мл HBr в уксусной кислоте (33 %) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли раствор 7.50 г 1,2,3,4,6-пента-*O*-ацетил-α/β-*D*-маннопиранозы (19.2 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов, затем при к.т. в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0 °C и выливали на 100 мл смеси лед-вода. Смесь разбавляли 120 мл ДХМ и затем фазы разделяли. Органический слой промывали ледяной водой, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и снова водой. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-α/β-*D*-маннопиранозы. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 6.77 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.35 (dd, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)

Стадия B: соединения Синтезов 4o и 4p

К раствору 819 мг [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (3.50 ммоль, 1 экв.), 2015 мг 1-бром-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-α/β-*D*-маннопиранозы (4.90 ммоль, 1.4 экв.), 467 мг s-коллидина (3.85 ммоль, 1.1 экв.) в 100 мл ДХМ при -78 °C по каплям добавляли 1708 мг трифторметансульфоната серебра (6.65 ммоль, 1.9 экв.) в 15 мл толуола и смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Смеси давали медленно нагреться до к.т. (3 часа) и затем перемешивали в течение 10 часов. Смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением соединения **Синтеза 4o** в качестве продукта, элюирующегося первым. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.69 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.15-5.10 (m, 3H), 4.96 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.12-1.91 (s, 12H), 1.29 (s, 12H);

и соединения **Синтеза 4p** в качестве продукта, элюирующегося позже. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): 7.63 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 5.32 (dd, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.59 (d, 1h) 4.54 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.01-1.97 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)

Синтез 4q: [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]метанол

113 мг (5-бромпиримидин-2-ил)метанола (0.6 ммоль) и 609 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2.4 ммоль) растворяли в 6 мл диоксана, затем добавляли 353 мг KOAc (3.6 ммоль) и 66 мг $PdCl_2$×dppf (0.09 ммоль). Смесь перемешивали под азотом при 60 °C в течение 2 часов. Полученную в результате смесь использовали без дальнейшей обработки. МС (M+H): 237.1

Синтез 5: этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат

Используя Общую Методику I, Стадия A, и [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол в качестве подходящего сложного эфира бороновой кислоты, соединение **Синтеза 5** получали в виде смеси диастереоизомеров. МС: $[M+H]^+$= 903.2

Пример 1: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2,** используя Общую Методику I, Стадия B, получали **Пример 1**. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{42}ClFN_6O_6S$: 860.2559; найдено: 431.1349 $(M+2H)^{2+}$

Пример 2: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3,** используя Общую Методику I, Стадия B, получали **Пример 2**. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{42}ClFN_6O_6S$: 860.2559; найдено: 431.1371 $(M+2H)^{2+}$

Пример 3: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола, используя Общую Методику I получали **Пример 3**. МСВР: рассчитано для $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2715; найдено: 438.141 $(M+2H)^{2+}$

Пример 4: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола, используя Общую Методику I получали **Пример 4**. МСВР: рассчитано для $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2715; найдено: 438.1449 $(M+2H)^{2+}$

Пример 5: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4a,** используя Общую Методику I получали **Пример 5**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{52}ClFN_6O_8S$: 974.324; найдено: 488.1698 $(M+2H)^{2+}$

Пример 6: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4b,** используя Общую Методику I получали **Пример 6**. МСВР: рассчитано для $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962.324; найдено: 482.1695 $(M+2H)^{2+}$

Пример 7: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4c,** используя Общую Методику I получали **Пример 7**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{56}ClFN_6O_9S$: 1006.3502; найдено: 504.1828 $(M+2H)^{2+}$

Пример 8: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(метоксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и [2-(метоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, используя Общую Методику I получали **Пример 8**. МСВР: рассчитано для $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 888.2872; найдено: 445.1518 $(M+2H)^{2+}$

Пример 9: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2-метоксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4d,** используя Общую Методику I получали **Пример 9**. МСВР: рассчитано для $C_{50}H_{50}ClFN_6O_7S$: 932.3134; найдено: 467.164 $(M+2H)^{2+}$

Пример 10: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходили из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4e,** используя Общую Методику I, причем после завершения реакции на Стадия B значение pH доводили до 1 с помощью 2 M водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10 % водным раствором K_2CO_3, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с

обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 10**. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}N_6O_7FSCl$: 918.2978; найдено: 460.1572 $(M+2H)^{2+}$

Пример 11: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-{[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4f,** используя Общую Методику I получали **Пример 11**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$: 988.3397; найдено: 495.1762 $(M+2H)^{2+}$

Пример 12: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходили из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4g,** используя Общую Методику I, причем после завершения реакции на Стадия B значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10 % водным раствором K_2CO_3, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 12**. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$: 918.2978; найдено: 460.1556 $(M+2H)^{2+}$

Пример 13: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4h,** используя Общую Методику I получали **Пример 13**. МСВР: рассчитано для $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962.324; найдено: 482.1694 $(M+2H)^{2+}$

Пример 14: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4i,** используя Общую Методику I получали **Пример 14**. МСВР: рассчитано для $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962.324; найдено: 482.1678 $(M+2H)^{2+}$

Пример 15: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходили из соединения **Синтеза 3** и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую Методику II, причем после завершения реакции на Стадия B значение pH доводили до 1 с помощью 2 M водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10 % водным раствором K_2CO_3, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 15**. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}N_6O_8FSCl$: 934.2927; найдено: 468.1531 $(M+2H)^{2+}$

Пример 16: метил 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-α-D-маннопиранозид

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4j,** используя Общую Методику V получали **Пример 16**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{54}ClFN_6O_{11}S$: 1036.3243; найдено: 519.1696 $(M+2H)^{2+}$

Пример 17: метил 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-2,3,4-три-*O*-метил-α-D-маннопиранозид

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4k,** используя Общую Методику I получали **Пример 17**. МСВР: рассчитано для $C_{56}H_{60}ClFN_6O_{11}S$: 1078.3713; найдено: 540.1936 $(M+2H)^{2+}$

Пример 18: метил 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-α-D-маннопиранозид

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4l,** используя Общую Методику V получали **Пример 18**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{54}ClFN_6O_{11}S$: 1036.3243; найдено: 519.1714 $(M+2H)^{2+}$

Пример 19: метил 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-2,3,4-три-*O*-метил-α-D-маннопиранозид

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4m,** используя Общую Методику I получали **Пример 19**. МСВР: рассчитано для $C_{56}H_{60}ClFN_6O_{11}S$: 1078.3713; найдено: 540.1925 $(M+2H)^{2+}$

Пример 20: 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-D-маннопираноза

и

Пример 21: 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-D-манноновая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4n,** используя Общую Методику V **Пример 20** получали в виде соединения, элюирующегося раньше. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{52}ClFN_6O_{11}S$: 1022.3087; найдено: 512.1611 $(M+2H)^{2+}$

Пример 21 получали в виде соединения, элюирующегося позже. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{52}ClFN_6O_{12}S$: 1038.3036; найдено: 520.1604 $(M+2H)^{2+}$

Пример 22: 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]бензил}окси)этилиден]-β-D-маннопираноза

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4o,** используя Общую Методику V получали **Пример 22**. МСВР: рассчитано для $C_{55}H_{56}ClFN_6O_{12}S$: 1078.335; найдено: 1079.343 $(M+H)^{+}$

Пример 23: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(α-D-маннопиранозилокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4p,** используя Общую Методику V получали **Пример 23**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{54}ClFN_6O_{11}S$: 1036.3243; найдено: 519.1682 $(M+2H)^{2+}$

Пример 24: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и [4-(2-гидроксиэтил)фенил]бороновой кислоты, используя Общую Методику I получали **Пример 24**. МСВР: рассчитано для $C_{48}H_{46}N_6O_6FSCl$: 888.2872; найдено: 445.1512 $(M+2H)^{2+}$

Пример 25: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходили из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4a,** используя Общую Методику I, причем после завершения реакции на Стадия B значение pH доводили до 1 с помощью 2 M водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10 % водным раствором K_2CO_3, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 25**. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}ClFN_6O_8S$: 934.2927; найдено: 468.1536 $(M+2H)^{2+}$

Пример 26: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

*Стадия A: этил (2*R*)-2-гидрокси-3-[2-[[2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат*

Раствор 1.01 г этил (2*R*)-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноата (из **Синтеза 1,** Стадия E) (3 ммоль, 1 экв.), 1.17 г [2-(2-метоксиэтокси)фенил]бороновой кислоты (6 ммоль, 2 экв.), 2.93 г карбоната цезия (9 ммоль, 3 экв.) и 210 мг $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ в 30 мл смеси диоксан/H_2O (1:1) перемешивали при 70 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего

превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-2-гидрокси-3-[2-[[2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.92 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.40-4.32 m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 1.18 (t, 3H)

*Стадия B: этил (2*R*)-2-[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат*

Суспензию 995 мг продукта, полученного на Стадии A, (2.2 ммоль, 1.1 экв.) 687 мг 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидина (из **Синтеза 1,** Стадия D) (2 ммоль, 1 экв.) и 1.95 г карбоната цезия (6 ммоль, 3 экв.) в 10 мл сухого ТГФ перемешивали при 70 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-2-[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.90 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 5.79 (dd, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.14 (t, 3H)

*Стадия C: этил (2*R*)-2-[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат*

К раствору 760 мг продукта, полученного на Стадии B, (1 ммоль, 1 экв.) в 10 мл сухого ДХМ при к.т. по каплям добавляли 1 мл BBr_3 (1 ммоль, 1М в ДХМ,

1 экв.), затем смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-2-[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 5H), 6.98 (7, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 1.28 (t, 3H)

*Стадия D: этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат*

К раствору 200 мг продукта Стадии C (0.27 ммоль, 1 экв.) в 4 мл смеси диоксан/H_2O (1:1) добавляли 127 мг 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксиэтил]-4-метилпиперазина (из **Синтеза 1,** Стадия L) (0.32 ммоль, 1.2 экв.), 3.1 мг $Pd(OAc)_2$ (0.05 экв.), 11 мг AtaPhos (0.1 экв.) и 262 мг карбоната цезия (0.8 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 70 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc/MeOH (содержащий 1.2 % NH_3) в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. МС: $[M+H]^+$= 933.2

Стадия E: Пример 26

К раствору 120 мг продукта Стадии D (0.13 ммоль) в 4 мл смеси диоксан/H_2O (1:1) добавляли 100 мг LiOH x H_2O (2.6 ммоль, 20 экв.) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего

превращения. Затем смесь нейтрализовали 2 М раствором HCl и затем инжектировали непосредственно на RP18 колонку, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 26**. МСВР: рассчитано для $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904.2821; найдено: 453.1496 $(M+2H)^{2+}$

Пример 27: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-дигидроксипропокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходили из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4f,** используя Общую Методику I, причем после завершения реакции на Стадия B значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10 % водным раствором K_2CO_3, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 27**. МСВР: рассчитано для $C_{50}H_{50}ClFN_6O_8S$: 948.3083; найдено: 475.1621 $(M+2H)^{2+}$

Пример 28: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(фосфоноокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

К ТГФ раствору 444 мг соединения **Синтеза 2** (0.5 ммоль, 1 экв.) и 210 мкл TEA (1.5 ммоль, 3 экв.) в 5 мл сухого ТГФ при к.т. по каплям добавляли 140 мкл (1.5 ммоль, 3 экв.) $POCl_3$. После 15 минут перемешивания добавляли 5 мл гидроксида натрия (10 ммоль, 2М раствор в воде) и затем смесь перемешивали при 50 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь инжектировали непосредственно на предварительно кондиционированную (EtOAc/MeOH [содержащий 1.2 % NH_3] – 80/20) 220 г силикагелевую колонку для флэш-хроматографии, используя смеси EtOAc/MeOH (содержащий 1.2 % NH_3) в качестве элюентов с градиентным

методом, получая желаемый продукт в виде смеси диастереоизомеров. Диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 50 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeOH в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве **Примера 28**. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{43}N_6O_9FPSCl$: 940.2222; найдено: 471.1194 $(M+2H)^{2+}$

Пример 29: 4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфат

К ТГФ раствору 444 мг соединения **Синтеза 3** (0.5 ммоль, 1 экв.) и 210 мкл ТЕА (1.5 ммоль, 3 экв.) в 5 мл сухого ТГФ при к.т. по каплям добавляли 140 мкл (1.5 ммоль, 3 экв.) $POCl_3$. После 15 минут перемешивания добавляли 5 мл гидроксида натрия (10 ммоль, 2М в воде) и затем смесь перемешивали при 50 °С до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь инжектировали непосредственно на предварительно кондиционированную (EtOAc/MeOH [содержащий 1.2 % NH_3] – 80/20) 220 г силикагелевую колонку для флэш-хроматографии, используя смеси EtOAc/MeOH (содержащий 1.2 % NH_3) в качестве элюентов с градиентным методом, получая желаемый продукт в виде смеси диастереоизомеров. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве **Примера 29** после лиофилизации. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{43}N_6O_9FPSCl$: 940.2222; найдено: 471.1188 $(M+2H)^{2+}$

Пример 30: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

*<u>Стадия А</u>: этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[3-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат*

К ДМФА раствору 178 мг соединения **Синтеза 2** (0.2 ммоль) добавляли 195 мг карбоната цезия (0.6 ммоль) и 222 мг 2-(*п*-толилсульфонилокси)этил 4-метилбензолсульфоната (0.6 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь

разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc и MeOH (содержащий 1.2 % NH_3) в качестве элюентов с получением этил (2*R*)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[3-[2-(*n*-толилсульфонилокси)этокси]фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. МС: $[M+H]^+$= 1087.2

Стадия B: Пример 30

К раствору 120 мг продукта Стадии A (0.11 ммоль) в 4 мл смеси диоксан/H_2O (1:1) добавляли 92 мг LiOH x H_2O (2.2 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 2 M раствором HCl и затем инжектировали непосредственно на RP18 колонку, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 30**. МСВР: рассчитано для $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904.2821; найдено: 453.1475 $(M+2H)^{2+}$

Пример 31: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и 2-(2-метоксиэтокси)этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 31**. МСВР: рассчитано для $C_{51}H_{52}N_6O_8FSCl$: 962.324; найдено: 482.1703 $(M+2H)^{2+}$

Пример 32: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и 10 экв. 2-(2-гидроксиэтокси)этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 32**. МСВР: рассчитано для $C_{50}H_{50}N_6O_8FSCl$: 948.3083; найдено: 475.1613 $(M+2H)^{2+}$

Пример 33: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 33**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{56}N_6O_9FSCl$: 1006.3502; найдено: 504.183 $(M+2H)^{2+}$

Пример 34: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и 2-(диметиламино)этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 34**. МСВР: рассчитано для $C_{50}H_{51}N_7O_6FSCl$: 931.3294; найдено: 466.6709 $(M+2H)^{2+}$

Пример 35: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую Методику II получали **Пример 35**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{52}N_6O_8FSCl$: 974.324; найдено: 488.1677 $(M+2H)^{2+}$

Пример 36: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(15-гидрокси-3-оксо-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадец-1-ил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этанола в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 36**. МСВР: рассчитано для $C_{56}H_{61}ClFN_7O_{11}S$: 1093.3822; найдено: 547.7006 $(M+2H)^{2+}$

Пример 37: (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-бипиперидин-1'-илкарбонил)окси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 1-(4-пиперидил)пиперидина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 37**. МСВР: рассчитано для $C_{58}H_{62}ClFN_8O_7S$: 1068.4135; найдено: 1069.419 $(M+H)^+$

Пример 38: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и 10 экв. 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 38**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{54}ClFN_6O_9S$: 992.3345; найдено: 497.1748 $(M+2H)^{2+}$

Пример 39: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и 10 экв. 2-(2-гидроксиэтокси)этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 39**. МСВР: рассчитано для $C_{50}H_{50}ClFN_6O_8S$: 948.3083; найдено: 475.1604 $(M+2H)^{2+}$

Пример 40: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и 2-(2-метоксиэтокси)этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 40**. МСВР: рассчитано для $C_{51}H_{52}ClFN_6O_8S$: 962.324; найдено: 482.1675 $(M+2H)^{2+}$

Пример 41: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 41**. МСВР: рассчитано для $C_{55}H_{59}ClFN_9O_7S$: 1043.3931; найдено: 522.7052 $(M+2H)^{2+}$

Пример 42: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(морфолин-4-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 2-морфолиноэтанамина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 42**. МСВР: рассчитано для $C_{54}H_{56}ClFN_8O_8S$: 1030.3615; найдено: 516.1871 $(M+2H)^{2+}$

Пример 43: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(диметиламино)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и *N*′,*N*′-диметилэтан-1,2-диамина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 43**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{54}ClFN_8O_7S$: 988.3509; найдено: 989.3586 $(M+H)^{+}$

Пример 44: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 2-пирролидин-1-илэтанамина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 44**. МСВР: рассчитано для $C_{54}H_{56}ClFN_8O_7S$: 1014.3665; найдено: 508.1916 $(M+2H)^{2+}$

Пример 45: (2*R*)-3-[2-({2-[3-({[бис(2-метоксиэтил)карбамоил]окси}метил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 2-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)этанамина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 45**. МСВР: рассчитано для $C_{54}H_{57}N_7O_9FSCl$: 1033.3611; найдено: 517.6883 $(M+2H)^{2+}$

Пример 46: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{[(1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан-16-илкарбонил)окси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и 1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекана в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 46**. МСВР: рассчитано для $C_{60}H_{67}N_7O_{12}FSCl$: 1163.4241; найдено: 582.7187 $(M+2H)^{2+}$

Пример 47: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходили из соединения **Синтеза 2** и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую Методику II, причем после завершения реакции на Стадия B значение pH доводили до 1 с помощью 2 M водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10 % водным раствором K_2CO_3, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением **Примера 47**. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}N_6O_8FSCl$: 934.2927; найдено: 468.1538 $(M+2H)^{2+}$

Пример 48: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 48**. МСВР: рассчитано для $C_{53}H_{56}N_6O_9FSCl$: 1006.3502; найдено: 504.1829 $(M+2H)^{2+}$

Пример 49: (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и 10 экв. 2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 49**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{55}N_7O_8FSCl$: 991.3505; найдено: 496.6833 $(M+2H)^{2+}$

Пример 50: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 5** и *N*-(2-аминоэтил)пиперидина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали **Пример 50**. МСВР: рассчитано для $C_{55}H_{58}ClFN_8O_7S$: 1028.3822; найдено: 1029.3893 $(M+H)^{+}$

Пример 51: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и *N*-(2-гидроксиэтил)морфолина, используя Общую Методику II получали **Пример 51**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{53}ClFN_7O_7S$: 973.3400; найдено: 487.6785 $(M+2H)^{2+}$

Пример 52: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(диметиламино)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 2** и 2-диметиламиноэтанола, используя Общую Методику II получали **Пример 52**. МСВР: рассчитано для $C_{50}H_{51}ClFN_7O_6S$: 931.3294; найдено: 466.6722 $(M+2H)^{2+}$

Пример 53: (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и 2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этанола, используя Общую Методику II получали **Пример 53**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{55}N_7O_8FSCl$: 991.3505; найдено: 496.6822 $(M+2H)^{2+}$

Пример 54: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и 10 экв. триэтиленгликоля, используя Общую Методику II получали **Пример 54**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{54}N_6O_9FSCl$: 992.3345; найдено: 497.1743 $(M+2H)^{2+}$

Пример 55: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую Методику II получали **Пример 55**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{52}N_6O_8FSCl$: 974.3240; найдено: 488.1689 $(M+2H)^{2+}$

Пример 56: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 3** и N-(2-гидроксиэтил)морфолина, используя Общую Методику II получали **Пример 56**. МСВР: рассчитано для $C_{52}H_{53}N_7O_7FSCl$: 973.3400; найдено: 487.6775 $(M+2H)^{2+}$

Пример 57: 4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфата динатриевая соль

К ТГФ раствору 444 мг соединения **Синтеза 3** (0.5 ммоль, 1 экв.) и 210 мкл ТЕА (1.5 ммоль, 3 экв.) в 5 мл сухого ТГФ при к.т. по каплям добавляли 140 мкл $POCl_3$ (1.5 ммоль, 3 экв.). После 15 минут перемешивания добавляли 5 мл гидроксида натрия (10 ммоль, 2М раствор в воде) и затем смесь перемешивали при 50 °С до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем значение pH доводили до 6 с помощью ТФУ и затем эту реакционную смесь инжектировали непосредственно на RP18 колонку, используя 50 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeOH в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже. После лиофилизации оставшееся белое твердое вещество суспендировали в 5 мл смеси диоксан/насыщенный раствор NH_4HCO_3 (1:1). После 1 часа перемешивания при к.т., реакционную смесь инжектировали непосредственно на RP18 колонку, используя воду и MeCN в качестве элюентов, с получением **Примера 57**. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{43}N_6O_9FPSCl$: 940.2222; найдено: 469.1054 $(M-2H)^{2-}$.

Пример 58: (2*R*)-3-(2-{[2-(2-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Пример 59: (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{[бис(2-гидроксиэтил)амино]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Пример 60: (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[бис(2-гидроксиэтил)амино]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Пример 61: (2*R*)-3-(2-{[2-(2-{[бис(2-гидроксиэтил)амино]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановая кислота

Пример 62: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Пример 63: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Пример 64: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Пример 65: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(фосфоноокси)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота

Пример 66: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{[(фосфоноокси)метокси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Пример 67: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{[(фосфоноокси)карбонил]окси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Пример 68: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-

({2-[3-({[(фосфоноокси)карбонил]окси}метил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 69: 1-[(этоксикарбонил)окси]этил (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропаноат

Стадия A: этил 1-хлорэтил карбонат

1 экв. этанола и 1.2 экв. пиридина растворяли в дихлорметане (1.2 мл/ммоль). При -78 °C под азотом медленно добавляли 1.05 экв. 1-хлорэтил хлорформиата и реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 3 часов. Холодную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия B: Пример 69

1 экв. **Примера 13** растворяли в ДМФА (20 мл/ммоль) под азотом. Добавляли 6.7 экв. Cs_2CO_3 и 8 экв. этил 1-хлорэтил карбоната из Стадии A. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов с получением **Примера 69**. МСВР: рассчитано для $C_{56}H_{60}ClFN_6O_{11}S$: 1078.3713; найдено: 1079.3796 и 1079.3786 (M+H)

Пример 70: 1-[(диметилкарбамоил)окси]этил (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропаноат

Пример 71: (2*R*)-2-{[5-{2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 72: (2*R*)-2-{[5-{3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 73: (2*R*)-2-{[5-{2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(фосфоноокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 74: (2*R*)-2-{[5-{3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(фосфоноокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 75: 2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-гидрокси-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 76: 2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-4-гидрокси-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]бутановая кислота

Пример 77: 2-*O*-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3,4-дидеокси-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пентоновая кислота

Пример 78: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 79: (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридил]метанола, используя Общую Методику I

получали **Пример 79**. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875.2668; найдено: 438.6428 $(M+2H)^{2+}$

Пример 80: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[6-(гидроксиметил)пиридазин-4-ил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 81: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановая кислота

Пример 82: (2*R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2'-(гидроксиметил)-2,5'-бипиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота

Исходя из соединения **Синтеза 1** и соединения **Синтеза 4q,** используя Общую Методику I получали **Пример 82**. МСВР: рассчитано для $C_{45}H_{42}ClFN_8O_6S$: 876.2621; найдено: 439.1402 $(M+2H)^{2+}$

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРИМЕР A: Исследование ингибирования Mcl-1 с использованием методики поляризации флуоресценции

Относительный потенциал связывания каждого соединения определяли с помощью поляризации флуоресценции (FP). Метод включает использование меченого флуоресцеином лиганда (флуоресцеин-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; мол. масса 2.765), который связывается с Mcl-1 белком (при условии, что Mcl-1 соответствует UniProtKB® первичному номеру доступа: Q07820), что приводит к повышенный анизотропии, измеренной в единицах миллиполяризации (mP) с использованием ридера. Добавление соединения, которое конкурентно связывается с тем же самым сайтом в качестве лиганда, приводит к большей доли несвязанного лиганда в системе, определенной уменьшением единиц mP.

В ДМСО приготовляли 11-точечные серийные разведения каждого соединения и 2 мкл переносили в плоскодонный 384-луночный планшет с низкой связываемостью (конечная концентрация ДМСО 5 %). Затем добавляли 38 мкл буфера (10 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

[HEPES], 150 мМ NaCl, 0.05 % Tween 20, pH 7.4), содержащего меченый флуоресцеином лиганд (конечная концентрация 1 нМ) и Mcl-1 белок (конечная концентрация 5 нМ).

Аналитические планшеты инкубировали в течение ~2 часов при к.т. перед тем, как измеряли FP на ридере Biomek Synergy2 (возбуждение 528 нм, испускание 640 нм, отсечение 510 нм) и рассчитывали единицы mP. Связывание возрастающих доз тестируемого соединения выражали в виде снижения mP в процентах по сравнению с окном, установленным между контролями 'только 5% ДМСО' и '100%-ное ингибирование'. Выполняли построение 11-точечных кривых зависимости доза-эффект с помощью программного обеспечения XL-Fit с использованием 4-параметрической логистической модели (сигмоидальная модель зависимости доза-эффект), и определяли ингибирующие концентрации, которые давали 50%-ное снижение mP (IC_{50}). Полученные результаты представлены в Таблице 1 ниже.

Результаты показывают, что соединения изобретения ингибируют взаимодействие между Mcl-1 белком и флуоресцентным пептидом, описанным выше.

ПРИМЕР B: *In vitro* цитотоксичность

Исследования цитотоксичности осуществляли на опухолевой линии H929 множественной миеломы.

Клетки распределяли на микропланшетах и подвергали действию тестируемых соединений в течение 48 часов. Жизнеспособность клеток затем определяли количественно с помощью колориметрического анализа, микрокультурального исследования на основе тетразолия (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результаты выражены в значениях IC_{50} (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на 50%) и представлены в Таблице 1 ниже.

Результаты показывают, что соединения изобретения являются цитотоксическими.

Таблица 1: Значения IC_{50} ингибирования Mcl-1 (исследование с использованием поляризации флуоресценции) и цитотоксичности для клеток H929

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (M) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (M) MTT H929
Пример 1	8.4E-09	9.31E-09	**Пример 19**	4.95E-09	2.47E-09
Пример 2	1.32E-08	1.59E-08	**Пример 20**	4.35E-09	5.68E-08
Пример 3	4.05E-09	4.08E-09	**Пример 21**	4.85E-09	>1.50E-07
Пример 4	4.9E-09	3.64E-09	**Пример 22**	5.5E-09	5.97E-09
Пример 5	3.7E-09	1.65E-09	**Пример 23**	2.7E-09	3.97E-08
Пример 6	1.57E-08	3.25E-09	**Пример 24**	3.15E-09	2.55E-09
Пример 7	3.75E-09	4.45E-09	**Пример 25**	3.45E-09	1.00E-08
Пример 8	7.35E-09	2.07E-09	**Пример 26**	3.45E-09	1.72E-09
Пример 9	8.15E-09	1.40E-09	**Пример 27**	2.2E-09	1.39E-08
Пример 10	1.09E-08	2.79E-09	**Пример 28**	4.15E-09	4.84E-08
Пример 11	4.05E-09	1.99E-09	**Пример 29**	4.6E-09	2.27E-08
Пример 12	4.25E-09	3.82E-09	**Пример 30**	4.5E-09	3.60E-09
Пример 13	5.1E-09	3.59E-09	**Пример 31**	3.85E-09	1.68E-09
Пример 14	6.15E-09	3.37E-09	**Пример 32**	1.53E-08	1.68E-09
Пример 15	2.75E-09	3.59E-09	**Пример 33**	2.24E-08	1.18E-09
Пример 16	7.2E-09	3.71E-08	**Пример 34**	7.1E-09	4.76E-09
Пример 17	4.8E-09	3.03E-09	**Пример 35**	5.15E-09	4.76E-09
Пример 18	4.1E-09	1.39E-08	**Пример 36**	4.65E-09	7.59E-08
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (M) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (M) MTT H929
Пример 37	6.3E-09	2.05E-08	**Пример 60**	НО	НО
Пример 38	2.8E-09	2.76E-09	**Пример 61**	НО	НО
Пример 39	3.05E-09	3.25E-09	**Пример 62**	НО	НО
Пример 40	3.75E-09	6.15E-09	**Пример 63**	НО	НО
Пример 41	3.45E-09	9.08E-08	**Пример 64**	НО	НО
Пример 42	4.45E-09	4.45E-08	**Пример 65**	НО	НО

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (M) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (M) MTT H929
Пример 43	4.55E-09	3.11E-08	**Пример 66**	НО	НО
Пример 44	3.7E-09	2.87E-08	**Пример 67**	НО	НО
Пример 45	3.2E-09	4.58E-09	**Пример 68**	НО	НО
Пример 46	2.55E-09	2.34E-08	**Пример 69**	7.6E-08	НО
Пример 47	4.05E-09	1.82E-08	**Пример 70**	НО	НО
Пример 48	3.85E-09	НО	**Пример 71**	НО	НО
Пример 49	4.65E-09	НО	**Пример 72**	НО	НО
Пример 50	6.6E-09	НО	**Пример 73**	НО	НО
Пример 51	4.15E-09	НО	**Пример 74**	НО	НО
Пример 52	3.7E-09	НО	**Пример 75**	НО	НО
Пример 53	4.65E-9	НО	**Пример 76**	НО	НО
Пример 54	4.6E-09	НО	**Пример 77**	НО	НО
Пример 55	6.35E-09	НО	**Пример 78**	НО	НО
Пример 56	4.75E-09	НО	**Пример 79**	7.6E-09	НО
Пример 57	4.6E-09	2.27E-08	**Пример 80**	НО	НО
Пример 58	НО	НО	**Пример 81**	НО	НО
Пример 59	НО	НО	**Пример 82**	7.7E-09	НО

НО: не определено

ПРИМЕР С: Количественное *in vivo* определение расщепленной формы PARP

Способность соединений изобретения индуцировать апоптоз оценивали путем измерения уровней расщепленной PARP на ксенотрансплантатной модели множественной миеломы с использованием клеток AMO-1.

1.10^7 клеток AMO-1 пересаживали подкожно иммуносупрессивным мышам (штамм SCID). Через 12-14 дней после пересадки, животных лечили внутривенным или пероральным путем различными соединениями. После лечения, опухолевые массы извлекали и лизировали, и расщепленную форму PARP в лизатах опухолей определяли количественно.

Количественную оценку проводили с использованием исследования "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", которое предназначено для специфического анализа на расщепленную форму PARP. Оценку выражали в виде фактора активации, который равняется соотношению между количеством расщепленной PARP у получающих лечение мышей и количеством расщепленной PARP у контрольных мышей.

Результаты показывают, что соединения изобретения способны *in vivo* индуцировать апоптоз в опухолевых клетках AMO-1.

ПРИМЕР D: Противоопухолевая активность *in vivo*

Противоопухолевую активность соединений изобретения оценивали на ксенотрансплантатной модели множественной миеломы с использованием клеток AMO-1.

$1x10^7$ клеток AMO-1 пересаживали подкожно иммуносупрессивным мышам (штамм SCID).

Через 6-8 дней после пересадки, когда опухолевая масса достигла приблизительно 150 $мм^3$, мышей лечили различными соединениями согласно ежедневного плана (лечение в течение 5 дней). Опухолевую массу измеряли два раза в неделю с самого начала лечения.

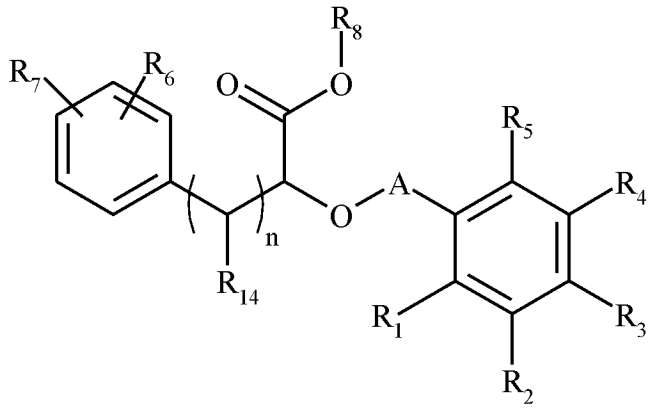
Полученные результаты с использованием соотношения ΔT/C (т.е. квалификационного параметра активности продукта, который определяют как отношение объем опухоли в группе, получающей лечение / объем опухоли в контрольной группе, не получающей лечения) показывают, что соединения изобретения индуцируют значительную регрессию опухоли в период лечения.

ПРИМЕР F: Фармацевтическая композиция: Таблетки

Соединение, выбранное из Примеров 1 – 82,	
из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг	5 г
Пшеничный крахмал	20 г
Маисовый крахмал	20 г
Лактоза	30 г
Стеарат магния	2 г
Силикагель	1 г
Гидроксипропилцеллюлоза	2 г

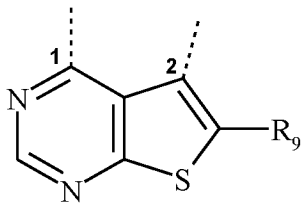
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I),

где:

♦ A представляет собой группу  ,

в которой **1** означает место присоединения к атому кислорода и **2** означает место присоединения к фенильному кольцу,

♦ R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, -S-(C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу, цианогруппу, -$NR_{12}R_{12}$', -Cy_5 или атом галогена,

♦ R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, -S-(C_1-C_6)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C_0-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-алкил(C_1-C_6)-R_{11}, -C(O)-OR_{10}, -O-C(O)-R_{10}, -C(O)-

$NR_{10}R_{10}$', -NR_{10}-C(O)-R_{10}', -NR_{10}-C(O)-OR_{10}', -алкил(C_1-C_6)-NR_{10}-C(O)-R_{10}', -SO_2-$NR_{10}R_{10}$', -SO_2-алкил(C_1-C_6),

или заместители одной из пар (R_2, R_3), (R_3, R_4), (R_4, R_5), когда они присоединены к двум расположенным рядом атомам углерода, вместе с атомами углерода, несущими их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкильной группы, -$NR_{12}R_{12}$', -алкил(C_0-C_6)-Cy_1 или оксо,

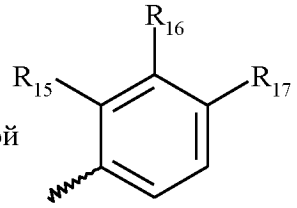
- R_6 представляет собой -O-алкил(C_1-C_6)-R_{11},
- R_7 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, -S-(C_1-C_6)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C_0-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$', -O-Cy_1, -алкил(C_0-C_6)-Cy_1, -алкенил(C_2-C_6)-Cy_1, -алкинил(C_2-C_6)-Cy_1, -O-алкил(C_1-C_6)-R_{11}, -C(O)-OR_{10}, -O-C(O)-R_{10}, -C(O)-$NR_{10}R_{10}$', -NR_{10}-C(O)-R_{10}', -NR_{10}-C(O)-OR_{10}', -алкил(C_1-C_6)-NR_{10}-C(O)-R_{10}', -SO_2-$NR_{10}R_{10}$', -SO_2-алкил(C_1-C_6),
- R_8 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, группу -CHR_aR_b, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил(C_1-C_6) или группу гетероарилалкил(C_1-C_6),
- R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, -Cy_3, -алкил(C_1-C_6)-Cy_3, -алкенил(C_2-C_6)-Cy_3, -алкинил(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4, -алкинил(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-алкил(C_0-C_6)-O-алкил(C_0-C_6)-Cy_4, атом галогена, цианогруппу, -C(O)-R_{13} или -C(O)-$NR_{13}R_{13}$',
- R_{10} и R_{10}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, -алкил(C_0-C_6)-Cy_1,

или заместители пары (R_{10}, R_{10}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что данный азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, и при этом следует понимать, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей могут быть дейтерированы,

- R_{11} представляет собой -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-O-алкил(C_0-C_6)-Cy_6, -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-Cy_6, -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-NR_{12}-алкил(C_0-C_6)-Cy_6,
- R_{12}, R_{12}', R_{13} и R_{13}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,
- R_{14} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу,
- R_a представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,
- R_b представляет собой группу -O-C(O)-O-R_c, группу -O-C(O)-NR_cR_c' или группу -O-P(O)(OR_c)$_2$,
- R_c и R_c' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, циклоалкильную группу, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу, (C_1-C_6)алкоксикарбонил(C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_c, R_c') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода и азота, при этом следует понимать, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

- Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4 и Cy_5 независимо друг от друга представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

♦ Cy_6 представляет собой  ,

или Cy_6 представляет собой гетероарильную группу, которая замещена группой, выбранной из $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^-)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; гидрокси; гидрокси($C_1$-$C_6$)алкила; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкила; или $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,

♦ R_{15} представляет собой атом водорода; группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу; группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; или $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу,

♦ R_{16} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу $(CH_2)_r-Y-X-O-P(O)(OR_{20})_2$; группу $-O-P(O)(O^-)_2$; группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; группу $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; или группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,

♦ R_{17} представляет собой атом водорода; группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; группу $-O-P(O)(OR_{20})_2$; группу $-O-P(O)(O^-)_2$; гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; или альдоновую кислоту,

♦ X представляет собой группу $-(CH_2)_s-$ или группу -C(O)-,

♦ Y представляет собой связь или атом кислорода,

♦ R_{18} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу,

♦ R_{19} представляет собой атом водорода или гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу,

♦ R_{20} представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

♦ R_{21} и R_{21}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{21}, R_{21}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7

кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

- R_{22} представляет собой (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу, группу -$(CH_2)_p$-$NR_{24}R_{24}$' или группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-$O)_q$-R_{20},
- R_{23} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{22}, R_{23}) вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 18 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или гетероциклоалкильную группу,

- R_{24} и R_{24}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{24}, R_{24}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от одного до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

- n означает целое число, равное 0 или 1,
- p означает целое число, равное 0, 1 или 2,
- q означает целое число, равное 1, 2, 3 или 4,
- r и s независимо означают целые числа, равные 0 или 1,

при условии, что R_{15}, R_{16} и R_{17} не могут одновременно представлять собой атомы водорода и, когда R_1 представляет собой метильную группу, R_{15} не может представлять собой метоксиэтокси группу,

при этом следует понимать, что:

- "арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,

- "гетероарил" означает любую моно- или бициклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

- "циклоалкил" означает любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,

- "гетероциклоалкил" означает любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которая может включать конденсированные, мостиковые или спиро-кольцевые системы,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкокси группы могут быть замещены 1 - 5 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкенила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкинила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкил-S-, гидрокси, оксо (или *N*-оксида, в соответствующих случаях), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C_1-C_6)полигалогеналкила, трифторметокси или галогена, при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, и при этом следует понимать, что один или несколько атомов углерода предшествующих возможных заместителей могут быть дейтерированы,

его энантиомеры, диастереоизомеры и атропоизомеры, и его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединения по пункту 1, где по меньшей мере одна группа, выбранная из R_2, R_3, R_4 и R_5, не представляет собой атом водорода.

3. Соединения по пункту 1, где n означает целое число, равное 1.

4. Соединения по пункту 1, где R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или атом галогена.

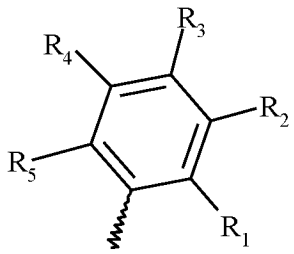
5. Соединения по пункту 1, где R_{14} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, гидроксиметильную группу или гидроксиэтильную группу.

6. Соединения по пункту 1, где R_2 представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу.

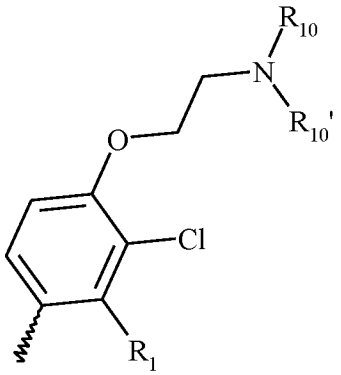
7. Соединения по пункту 1, где R_3 представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу или -О-алкил(C_1-C_6)-$NR_{10}R_{10}$'.

8. Соединение по пункту 1, где R_4 и R_5 представляют собой атом водорода.

9. Соединения по пункту 1, где



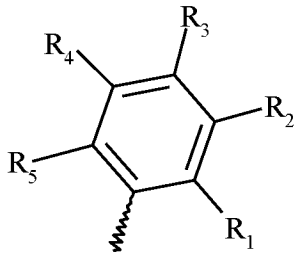
представляет собой



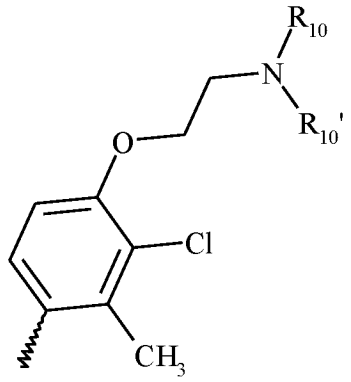
,

где R_1, R_{10} и R_{10}' являются такими, как определено в пункте 1.

10. Соединения по пункту 1, где



представляет собой

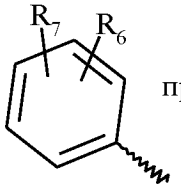


,

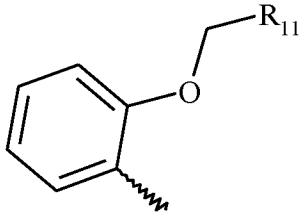
где R_{10} и R_{10}' являются такими, как определено в пункте 1.

11. Соединение по пункту 1, где заместители пары (R_1, R_5) являются одинаковыми и заместители пары (R_2, R_4) являются одинаковыми.

12. Соединение по пункту 1, где



представляет собой



,

где R_{11} является таким, как определено в пункте 1.

13. Соединение по пункту 1, где R_7 представляет собой атом водорода.

14. Соединения по пункту 1, где R_8 представляет собой атом водорода, группу $-CHR_aR_b$, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу или группу гетероарилалкил(C_1-C_6).

15. Соединения по пункту 1, где R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, арильную группу или гетероарильную группу.

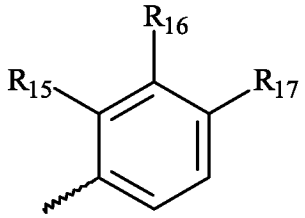
16. Соединения по пункту 1, где R_{10} и R_{10}' независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{10}, R_{10}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу.

17. Соединения по пункту 1, где R_{11} представляет собой -Cy_5-алкил(C_0-C_6)-Cy_6.

18. Соединения по пункту 1, где Cy_5 представляет собой гетероарильную группу, в частности, пиримидинильную группу, пиразолильную группу, триазолильную группу, пиразинильную группу или пиридинильную группу.

19. Соединения по пункту 1, где Cy_6 представляет собой



,

где R_{15}, R_{16} и R_{17} являются такими, как определено в пункте 1.

20. Соединения по пункту 1, где R_{16} и R_{17} представляют собой атом водорода и R_{15} представляет собой группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-O$)_q$-R_{20}; линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкильную группу; группу -Y-$(CH_2)_q$-$NR_{21}R_{21}$'; или -$(CH_2)_r$-Y-$(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу.

21. Соединения по пункту 1, где R_{15} и R_{17} представляют собой атом водорода и R_{16} представляет собой гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; -$(CH_2)_r$-Y-$(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу -O-P(O)$(OR_{20})_2$; группу -O-P(O)$(O^-)_2$; группу -$(CH_2)_p$-O-$(CHR_{18}$-CHR_{19}-O$)_q$-R_{20}; группу -$(CH_2)_p$-O-C(O)-$NR_{22}R_{23}$; группу $(CH_2)_r$-Y-X-O-P(O)$(OR_{20})_2$ или группу -Y-$(CH_2)_q$-$NR_{21}R_{21}$'.

22. Соединения по пункту 1, где R_{15} и R_{16} представляют собой атом водорода и R_{17} представляет собой группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; группу $-O-P(O)(OR_{20})_2$; группу $-O-P(O)(O^-)_2$; гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$-гетероциклоалкильную группу; группу $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; или альдоновую кислоту.

23. Соединения по пункту 1, которые представляют собой

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-гидроксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(метоксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2-метоксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-{[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- метил 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-

d]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-α-D-маннопиранозид;

- метил 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-2,3,4-три-*O*-метил-α-D-маннопиранозид;

- метил 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-α-D-маннопиранозид;

- метил 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-2,3,4-три-*O*-метил-α-D-маннопиранозид;

- 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-D-маннопиранозу;

- 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенил}-D-маннуроновую кислоту;

- 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]бензил}окси)этилиден]-β-D-маннопиранозу;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(α-D-маннопиранозилокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-дигидроксипропокси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(фосфоноокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфат;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;
- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-

{[2-(4-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(15-гидрокси-3-оксо-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадец-1-ил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;

- (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-бипиперидин-1'-илкарбонил)окси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(морфолин-4-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(диметиламино)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(пирролидин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-3-[2-({2-[3-({[бис(2-метоксиэтил)карбамоил]окси}метил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{[(1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан-16-илкарбонил)окси]метил}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;

- (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-

{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}окси)метил]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[2-(диметиламино)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

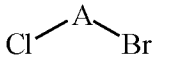
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбокси-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфата динатриевую соль;

- 1-[(этоксикарбонил)окси]этил (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)окси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропаноат;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил}метокси)фенил]пропановую кислоту;

- (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2'-(гидроксиметил)-2,5'-бипиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту.

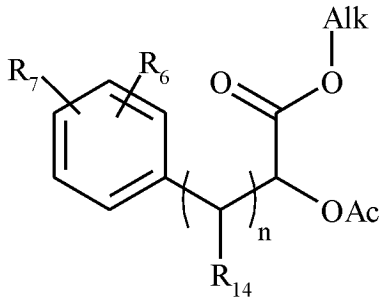
24. Способ получения соединения формулы (I) по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



(II),

где A является таким, как определено для формулы (I), в которой **1** означает место присоединения к атому хлора и **2** означает место присоединения к атому брома,

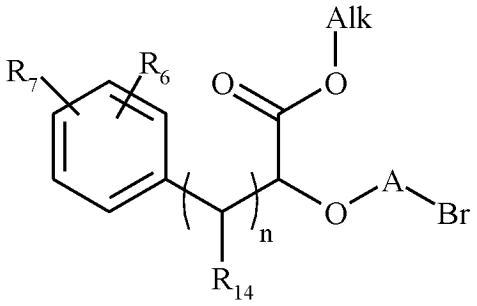
причем соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



(III),

где R_6, R_7, R_{14} и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

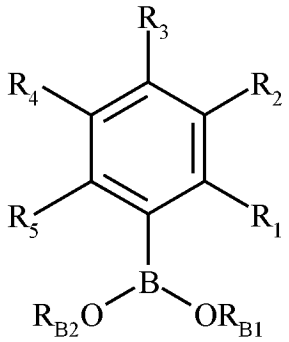
с получением соединения формулы (IV):



(IV),

где R_6, R_7, R_{14}, A и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше,

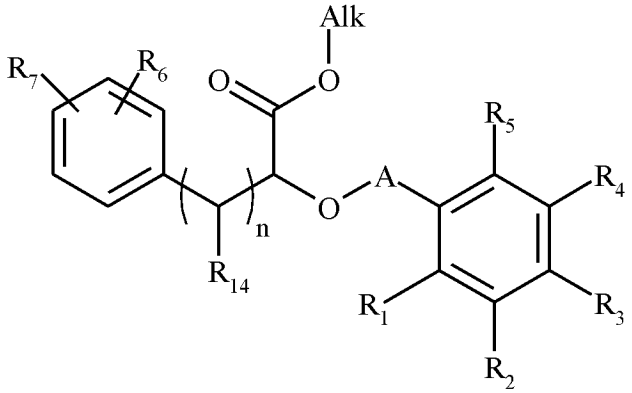
соединение формулы (IV) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (V):



(V),

где R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 являются такими, как определено для формулы (I), и R_{B1} и R_{B2} представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, или R_{B1} и R_{B2} вместе с атомами кислорода, несущими их, образуют необязательно метилированное кольцо,

с получением соединения формулы (VI):



(VI),

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{14}, A и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше,

Alk-O-C(O)- сложноэфирную функцию соединения формулы (VI) гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую необязательно можно подвергнуть реакции со спиртом формулы R_8'-OH или хлорированным

соединением формулы R_8'-Cl, где R_8' представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, группу -CHR_aR_b, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил(C_1-C_6) или группу гетероарилалкил(C_1-C_6), R_a и R_b являются такими, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I), которое можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидрокси, амино...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 23 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

26. Фармацевтическая композиция по пункту 25 для применения в качестве проапоптотических средств.

27. Фармацевтическая композиция по пункту 26 для применения для лечения злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

28. Фармацевтическая композиция по пункту 27 для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного

рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

29. Применение фармацевтической композиции по пункту 25 для изготовления лекарственных средств для применения в качестве проапоптотических средств.

30. Применение фармацевтической композиции по пункту 25 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

31. Применение фармацевтической композиции по пункту 25 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

32. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 23 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

33. Применение соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 23 или его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для изготовления лекарственных средств для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки,

хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

34. Комбинация соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 – 23 с противоопухолевым средством, выбранным из генотоксичных средств, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по пункту 34 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

36. Комбинация по пункту 34 для применения для лечения злокачественных новообразований.

37. Применение комбинации по пункту 34 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественных новообразований.

38. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 23 для применения для лечения злокачественных новообразований, требующих проведения радиотерапии.