

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034587**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.25

(21) Номер заявки
201890123

(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 АМИНОКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

(31) **1555747**

(32) **2015.06.23**

(33) **FR**

(43) **2018.05.31**

(86) **PCT/EP2016/064436**

(87) **WO 2016/207226 2016.12.29**

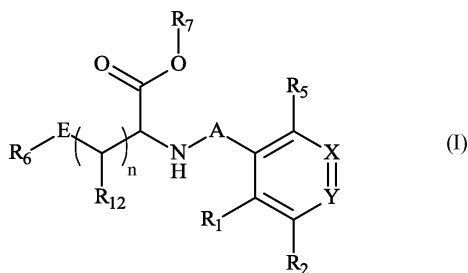
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);
ВЕРНАЛИС (Э&Д) ЛИМИТЕД (GB)

(56) **WO-A1-2013110890**
WO-A1-2013072694
CN-B-102464667

(72) Изобретатель:
Славик Зольтан, Сабо Зольтан,
Чекей Мартон, Пацаль Аттила, Кочи
Андраш (HU), Брюно Ален, Женест
Оливье (FR), Чэнь Ицзэнь, Дейвидсон
Джеймс Эдуард Пол, Мюррей Джеймс
Брук (GB), Онди Левенте, Радич
Габор, Шипош Сабољч, Просеньяк
Агнеш (HU), Перрон-Сьерра Франсуа
(FR), Балинт Балаж (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)



где R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, R₁₂, X, Y, A, E и n являются такими, как определено в описании. Лекарственные средства.

B1**034587****034587****B1**

Настоящее изобретение относится к новым аминокислотным 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.

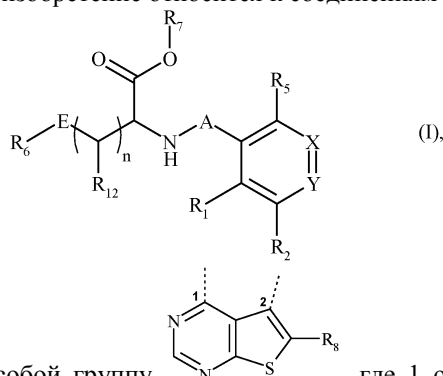
Гибель клеток по типу апоптоза вовлекает морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимический феномен, такой как активация каспаз, что вызывает повреждение ключевых структурных компонентов клетки, таким образом вызывая ее разборку и смерть. Регуляция процесса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

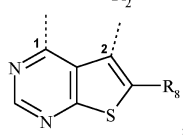
Дерегулирование апоптоза вовлечено в определенные патологии. Повышенный апоптоз связан с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия. Наоборот, недостаточности осуществления апоптоза играют важную роль в развитии злокачественных новообразований и их 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 (Beroukhi 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)



в которой А представляет собой группу , где 1 означает место присоединения к группе -NH- и 2 означает место присоединения к ароматическому кольцу;

Е представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;

Х представляет собой атом азота или группу C-R₄;

У представляет собой атом азота или группу C-R₃;

R₁ представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-алкил(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-алкил(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -алкил(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-алкил(C₁-C₆);

R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу, линейную

или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-алкил(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-алкил(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -алкил(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉' или -SO₂-алкил(C₁-C₆); или

заместители пары (R₁, R₂) 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 1-2 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного

(C₁-C₆)алкила, -алкил(C₀-C₆)-NR₉R₉', -NR₁₁R₁₁', -алкил(C₀-C₆)-Cy₁ или оксо;

R₆ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-Cy₁, -алкил(C₀-C₆)-Cy₁, -алкил(C₂-C₆)-Cy₁, -O-алкил(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -алкил(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉' или -SO₂-алкил(C₁-C₆);

R₇ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, группу -CHR_aR_b, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил(C₁-C₆) или группу гетероарилалкил(C₁-C₆);

R₈ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Cy₂, атом галогена, цианогруппу, -C(O)-R₁₁ или -C(O)-NR₁₁R₁₁';

R₉ и R₉' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу; или

заместители пары (R₉, R₉') 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 группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу;

R₁₀ представляет собой -Cy₃, -Cy₃-алкил(C₀-C₆)-Cy₄, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉R₉', -OR₉, -NR₉-C(O)-R₉', -O-алкил(C₁-C₆)-OR₉, -SO₂-R₉, -C(O)-OR₉ или -NH-C(O)-NH-R₉';

R₁₁ и R₁₁' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу;

R₁₂ представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксид(C₁-C₆)алкильную группу;

R_a представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)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 (C₁-C₈)алкильную группу, циклоалкильную группу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу, (C₁-C₆)алкоксикарбонил(C₁-C₆)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 (C₁-C₆)алкильную группу;

Cy₁, Cy₂, Cy₃ и Cy₄ независимо друг от друга представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;

n означает целое число, равное 0, 1 или 2,

при этом следует понимать, что

"арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную группу,

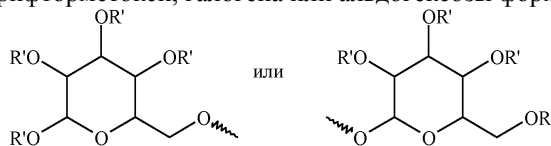
"гетероарил" означает любую моно- или бициклическую группу, состоящую из 5-10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

"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 спирокольцевые системы,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксигруппы могут быть замещены 1-4 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкенила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкинила, необязательно замещенного линейного или разветвленного

ного (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкил-S-, гидрокси, гидрокси(C₁-C₆)алкила, оксо (или N-оксида, в соответствующих случаях), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁺M')₂, линейного или разветвленного (C₁-C₆)полигалогеналкила, трифторметоксид, галогена или альдогексозы формулы



где каждый R' является независимым;

при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу и M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион,

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

Предпочтительно настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу; или

заместители пары (R₁, R₂) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют ароматическое кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 атомов азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено 1-2 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила или -алкил(C₀-C₆)-NR₉R₉';

R₃ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу или -О-алкил(C₁-C₆)-NR₉R₉';

R₄ и R₅ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу;

R₆ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C₀-C₆)-NR₉R₉', -алкил(C₀-C₆)-Су₁, -О-алкил(C₁-C₆)-R₁₀ или -C(O)-NR₉R₉';

R₇ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, группу -CHR_aR_b или группу гетероарилалкил(C₁-C₆);

R₈ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Су₂, атом галогена или -C(O)-R₁₁;

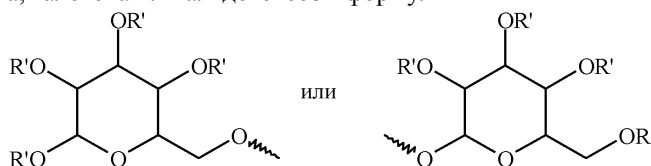
R₉ и R₉' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или

заместители пары (R₉, R₉') 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 (C₁-C₆)алкильную группу;

R₁₀ представляет собой -Су₃ или -Су₃-алкил(C₀-C₆)-Су₄;

R₁₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксигруппы могут быть замещены 1-4 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкокси, гидрокси, гидрокси(C₁-C₆)алкила, оксо (или N-оксида, в соответствующих случаях), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁺M')₂, линейного или разветвленного (C₁-C₆)полигалогеналкила, галогена или альдогексозы формулы



где каждый R' является независимым;

при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу и M⁺ пред-

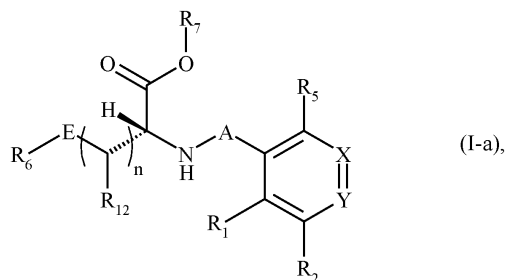
ставляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион.

Из числа фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфовая 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.

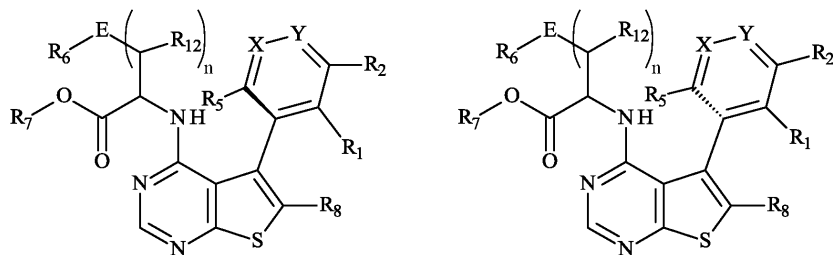
Более конкретно, соединения формулы (I), которым отдают предпочтение, являются соединениями, где n означает целое число, равное 1.

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



где A, E, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , X, Y и n являются такими, как определено для формулы (I).

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:



Когда X представляет собой группу C- R_4 и Y представляет собой группу C- R_3 , предпочтительным атропоизомером является (5S_a).

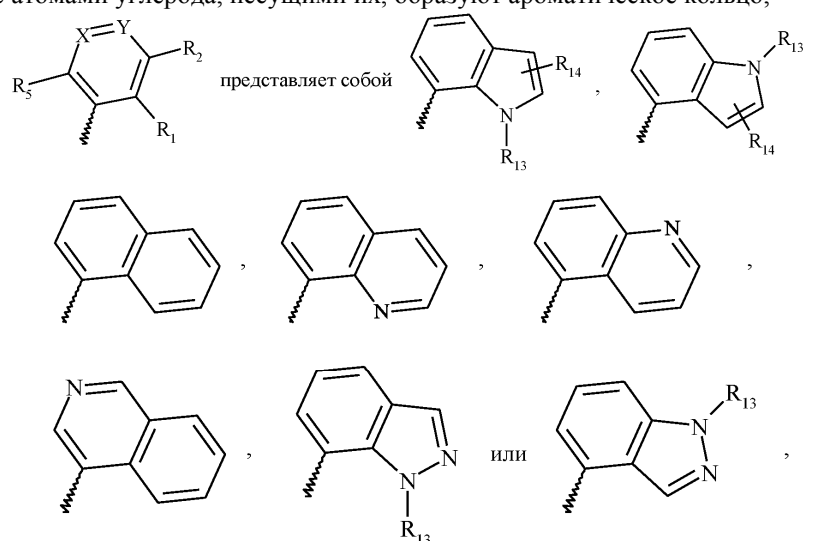
Предпочтительно по меньшей мере одна группа, выбранная из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , не представляет собой атом водорода.

Предпочтительно R_{12} представляет собой атом водорода, гидроксиметильную группу или гидроксипропан-2-ил группу. Более предпочтительно R_{12} представляет собой атом водорода.

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. Еще более предпочтительно R_1 представляет собой метильную группу.

Предпочтительно R_2 представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкоксигруппу. Более предпочтительно R_2 представляет собой метоксигруппу, гидроксигруппу, атом фтора, атом брома или атом хлора. Еще более предпочтительно R_2 представляет собой атом хлора.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения, когда заместители пары (R_1 , R_2) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют ароматическое кольцо,



где R_{13} представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или -алкил(C_0 - C_6)- NR_9R_9' , где R_9 и R_9' являются такими, как определено для формулы (I); и

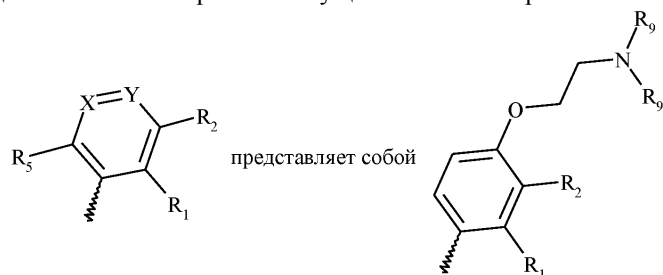
R_{14} представляет собой атом водорода, атом галогена или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу;

R_{13} представляет собой предпочтительно атом водорода, метильную группу или $-(CH_2)_m-NR_9R_9'$, где m означает целое число, равное 2 или 3, и R_9 и R_9' представляют собой метильную группу или заместители пары (R_9 , R_9') вместе с атомом азота, несущим их, образуют пирролидинильную, пиперидинильную, морфолинийную или 4-метилпиперазин-1-ильную группу;

R_{14} представляет собой предпочтительно атом водорода, атом брома, атом йода, атом хлора или метильную группу. R_{14} предпочтительно замещен в β положении от атома азота.

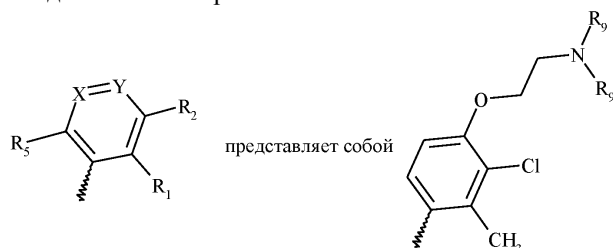
Предпочтительно X представляет собой группу $C-R_4$. В предпочтительном варианте осуществления изобретения Y представляет собой группу $C-R_3$. R_3 предпочтительно представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу или -О-алкил(C_1 - C_6)- NR_9R_9' . R_4 предпочтительно представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения



где R_1 , R_2 , R_9 и R_9' являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях изобретения



где R_9 и R_9' являются такими, как определено для формулы (I);

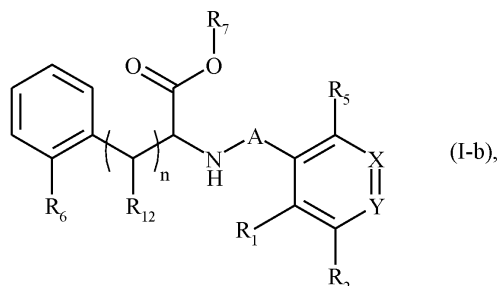
R_5 предпочтительно представляет собой атом водорода.

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 другом варианте осуществления изобретения Е представляет собой фенильную группу, пиридин-2-ильную группу, циклогексильную группу, пирозол-1-ильную группу, цикlopентильную группу, индол-4-ильную группу, циклопропильную группу, пиридин-3-ильную группу, индол-3-ильную группу, нафт-1-ильную группу, имидазол-4-ильную группу или пиридин-4-ильную группу. Предпочтительно Е представляет собой фенильную группу.

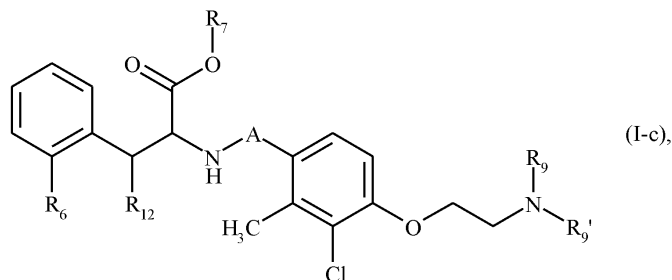
В предпочтительных соединениях изобретения R_6 представляет собой атом водорода; атом фтора; атом хлора; атом брома; метильную группу; трифторметильную группу; гидроксигруппу; метоксигруппу; линейную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, замещенную атомами галогена, группу $-C(O)-NR'R''$ или группу $-NR'R''$; циано; нитрогруппу; аминометильную группу; бензильную группу; $-O$ -алкил(C_1 - C_6)- R_{10} ; $-C(O)-NR_9R_9'$. Предпочтительно R_6 представляет собой метоксигруппу, 2,2,2-трифторэтоксигруппу или $-O$ -алкил(C_1 - C_6)- R_{10} .

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



где R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , X, Y, A и n являются такими, как определено для формулы (I).

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



где R_6 , R_7 , R_9 , R_9' , R_{12} и A являются такими, как определено для формулы (I).

Предпочтительно R_7 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_7 представляет собой группу $-CHR_aR_b$, где 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 R_7 группами 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_7 представляет собой водород.

В предпочтительных соединениях изобретения R_8 представляет собой линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу. Более предпочтительно R_8 представляет собой проп-1-ин-1-ильную группу, фенильную группу или фуран-2-ильную группу. В более предпочтительном варианте осуществления R_8 представляет собой проп-1-ин-1-ильную группу, 4-фторфенильную группу или 5-фторфуран-2-ильную группу. Еще более предпочтительно R_8 представляет собой 4-фторфенильную группу.

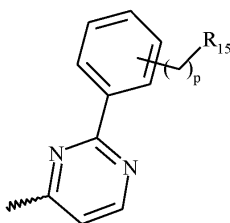
В предпочтительных соединениях изобретения R_9 и R_9' независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или заместители пары (R_9 , R_9') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может 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 линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной группой. Более предпочтительно R_9 и R_9' представляют собой метильную группу или заместители пары (R_9 , R_9') вместе образуют 4-метилпиперазинильную группу.

Предпочтительно R_{10} представляет собой $-Su_3$ или $-Su_3$ -алкил(C_0 - C_6)- Su_4 . Предпочтительно R_{10} представляет собой $-Su_3$ или $-Su_3$ - Su_4 .

Su_3 предпочтительно представляет собой циклоалкильную группу, в частности цикlopентильную группу. В предпочтительном варианте осуществления Su_3 представляет собой арильную группу, в частности фенильную группу. Предпочтительно Su_3 представляет собой гетероарильную группу, в частности пиримидинильную группу, пиразолильную группу или пиридиновую группу. Более предпочтительно Su_3 представляет собой пиримидин-4-ильную группу, пиразол-5-ильную группу или пиридин-2-ильную группу. В предпочтительных соединениях изобретения Su_3 представляет собой пиримидин-4-ильную группу. В другом варианте осуществления изобретения Su_3 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)алкоксигруппой или линейной или разветвленной (C_1 - C_6)полигалогеналкильной группой. Предпочтительно Su_3 представляет собой гетероарильную группу, которая замещена 2,2,2-трифторэтоксигруппой, 2-метоксиэтильной группой, этоксигруппой; трет-бутильной группой, этильной группой, н-бутильной группой, 2,2,2-трифторэтильной группой или метильной группой.

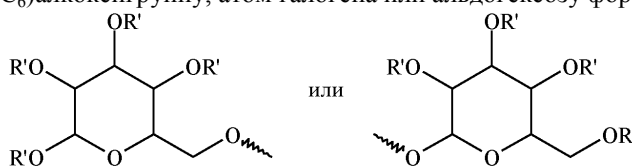
Su_4 предпочтительно представляет собой фенильную группу, пиридиновую группу, пиридазинильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу или морфолинильную группу. Более предпочтительно Su_4 представляет собой фенильную группу.

Другими соединениями изобретения, которым отдают предпочтение, являются те, в которых R_{10} представляет собой



где p означает целое число, равное 0 или 1; и

R_{15} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, группу $-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$, группу $-O-P(O)(OR')_2$, группу $-O-P(O)(OM^+)_2$, группу $-O-C(O)-NR_{18}R_{19}$, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкоксигруппу, атом галогена или альдогексозу формулы



где каждый R' является независимым;

при этом следует понимать, что:

R' представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу;

R_{16} представляет собой атом водорода или (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную группу;

R_{17} представляет собой атом водорода или гидроксид(C_1 - C_6)алкильную группу;

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

R_{19} представляет собой (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную группу, группу $-(CH_2)_r-NR_9R_9'$ или группу $-(CH_2)_r-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$;

q означает целое число, равное 1, 2 или 3; и

r означает целое число, равное 0 или 1;

M представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион.

Альдогексоза в соответствии с изобретением предпочтительно представляет собой D-маннозу. Предпочтительно R_{15} представляет собой метоксигруппу, 2-метоксиэтоксигруппу или фтор. Предпочтительно группа $-(CH_2)_p-R_{15}$ расположена в ортоположении фенильной группы.

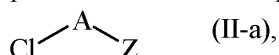
Из числа предпочтительных соединений изобретения могут быть упомянуты:

- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-метил-1 H -пиразол-5-ил)метокси]- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-метокси- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-метокси- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-(пиридин-2-илметокси)- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-метил-1 H -пиразол-5-ил)метокси]- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-этил-1 H -пиразол-5-ил)метокси]- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]- D -фенилаланин
- 2-[(1-бутил-1 H -пиразол-5-ил)метокси]- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]- D -фенилаланин
- N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}- D -фенилаланин

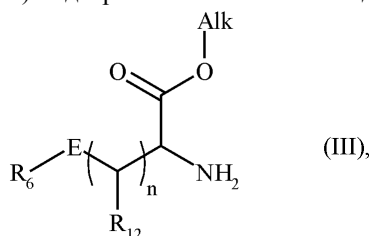
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-метокси-*D*-фенилаланин
- 2-[(1-*трет*-бутил-1*H*-пиразол-5-ил)метокси]-*N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин

- *N*-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин
- *N*-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил} метокси)-*D*-фенилаланин
- этил *N*-[(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]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланинат
- этил *N*-[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланинат
- этил *N*-[(5*S_a*)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланинат
- *N*-[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]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-*D*-фенилаланин.

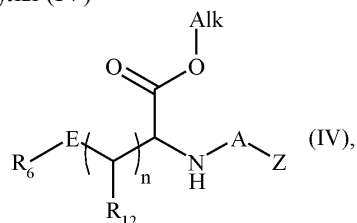
Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II-a)



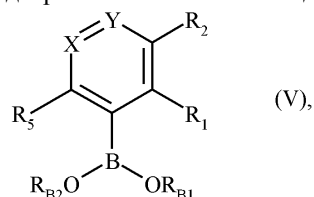
где Z представляет собой бром или йод и A является таким, как определено для формулы (I), в которой 1 означает место присоединения к атому хлора и 2 означает место присоединения к группе Z, причем соединение формулы (II-a) подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



где R₆, R₁₂, E и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, с получением соединения формулы (IV)

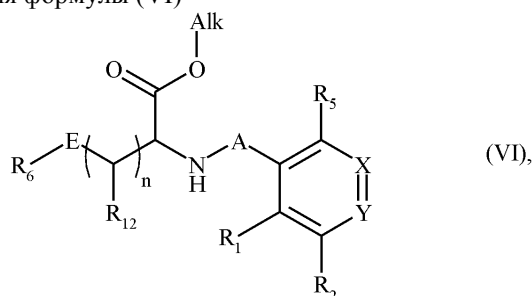


где R₆, R₁₂, A, E и n являются такими, как определено для формулы (I), и Z и Alk являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (V)



где R₁, R₂, R₅, X и Y являются такими, как определено для формулы (I), и R_{B1} и R_{B2} представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или R_{B1} и R_{B2} вместе с

атомами кислорода, несущими их, образуют необязательно метилированное кольцо, с получением соединения формулы (VI)



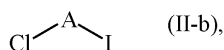
где R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше;

$Alk-O-C(O)-$ сложноэфирную функцию соединения формулы (VI) гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую необязательно можно подвергнуть реакции со спиртом формулы $R_7'-OH$ или хлорированным соединением формулы $R_7'-Cl$, где R_7' представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_8) алкильную группу, группу $-CH(R_a)R_b$, 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,

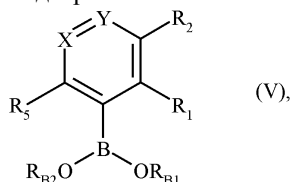
при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидрокси, amino, ...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) можно получить с использованием альтернативного способа, который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II-b)



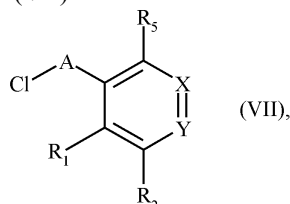
где A является такими, как определено для формулы (I), в которой 1 означает место присоединения к атому хлора и 2 означает место присоединения к атому йода,

причем соединение формулы (II-b) подвергают сочетанию с соединением формулы (V)



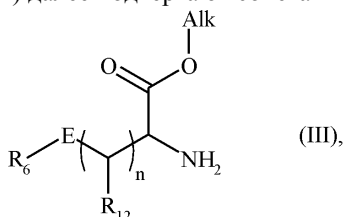
где R_1 , R_2 , R_5 , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), и R_{B1} и R_{B2} представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу или R_{B1} и R_{B2} вместе с атомами кислорода, несущими их, образуют необязательно метилированное кольцо,

с получением соединения формулы (VII)

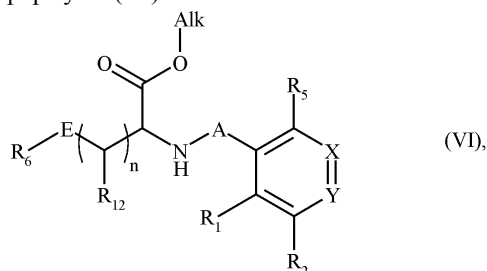


где R_1 , R_2 , R_5 , A , X и Y являются такими, как определено для формулы (I),

причем соединение формулы (VII) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



где R_6 , R_{12} , E 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 (VI)



где R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E 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 $R_7'-OH$ или хлорированным соединением формулы $R_7'-Cl$, где R_7' представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_8) алкильную группу, группу $-CH(R_a)R_b$, 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 (гидроксид, амино, ...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

Соединения формул (II-a), (II-b), (III), (V), $R_7'-OH$ и $R_7'-Cl$ 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, глоссетты, 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 ч 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 фармацевтической композициям, содержащим такой тип комбинации.

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

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

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

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

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с таксаном, а также к фармацевтической 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 фармацевтической 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 В стафилококкового белка А, тиоредоксина А 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 (RediSep®Rf 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, 250×50 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 NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

Аналитическая ЖХ-МС: соединения настоящего изобретения характеризовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектропии (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 и 254 нм. Образцы вводили в виде 1 мМ раствора в ACN или в смеси ТГФ/Н₂O (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, 50×3.00 мм в.д. колонка при 23°C, при скорости потока 1 мл·мин⁻¹, используя 5 мМ бикарбонат аммония (растворитель А) и ацетонитрил (растворитель В) с градиентом, начиная со 100%-ного растворителя А и завершая 100%-ным растворителем В в течение различных/определенных промежутков времени.

Кислая ЖХМС: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1.8 мкм, 50×4.6 мм в.д. колонка при 40°C, при скорости потока 1 мл·мин⁻¹, используя 0.02% об./об. водную муравьиную кислоту (растворитель А) и 0.02% об./об. муравьиную кислоту в ацетонитриле (растворитель В) с градиентом, начиная со 100%-ного растворителя А и завершая 100%-ным растворителем В в течение различных/определенных промежутков времени.

¹H-ЯМР исследования выполняли на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, используя ДМСО-d₆ или CDCl₃ в качестве растворителя. ¹H ЯМР данные представлены в виде дельта-значений, приведенных в миллионных долях (м.д.), используя остаточный пик растворителя (2.50 м.д. для ДМСО-d₆ и 7.26 м.д. для CDCl₃) 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 MS/MS 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

2-Ме-ТГФ - 2-метилтетрагидрофуран;

Ac - ацетил;

Ad - адамантил;

водн. - водный;

AtaPhos - бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II);

BuPAAd2 - бутил-ди(адамант-1-ил)фосфан;

конц. - концентрированный;

DAST - трифторид диэтиламиносеры;

dba - дибензилиденацетон;

ДХМ - метиленхлорид;

DIPA - диизопропиламин;

DMA - диметилацетамид;

DME - 1,2-диметоксиэтан;

ДМФА - диметилформамид;

ДМСО - диметилсульфоксид;

dppf - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;

экв. - эквивалент;

Et - этил;
 ЖХГВ - жидкостная хроматография гидрофильных взаимодействий;
 HMDS - гексаметилдисилазан;
ⁱPr - изопропил;
 LDA - диизопропиламид лития;
 Me - метил;
 MeCN - ацетонитрил;
 MTBE - метил трет-бутиловый эфир;
 MW - микроволновой;
 NBS - N-бромсукцинимид;
ⁿBu - н-бутил;
 NCS - N-хлорсукцинимид;
 Ph - фенил;
 P^tBu₃ × HBF₄ - тетрафторборат три-трет-бутилфосфония;
 PCy₃ × HBF₄ - тетрафторборат трициклогексилфосфония;
 Q-Phos - 1,2,3,4,5-пентафенил-1-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен;
 к.т. - комнатная температура;
 TBAF - фторид тетрабутиламмония;
^tBu - трет-бутил;
 TEA - триэтиламин;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 TIPSCl - триизопропилсилилхлорид;
 XantPhos 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.
 Общая методика Ia.

1 экв. подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного, 2 экв. подходящего аминокислотного производного и 2 экв. K₂CO₃ смешивали в смеси ^tBuOH:вода 4:1 (4 мл/ммоль) и перемешивали при нагревании в колбе с обратным холодильником (или в MW реакторе при 100°C, если это необходимо) до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем разбавляли водой, подкисляли 1 М раствором HCl (до pH 1 или до pH 6 при наличии основной аминогруппы) и экстрагировали с помощью EtOAc или осадок, образовавшийся после подкисления, выделяли путем фильтрования. В случае экстракционной очистки объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика Ib.

1 экв. подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного, 2 экв. подходящего аминокислотного производного и 3 экв. K₂CO₃ смешивали в ДМСО (10 мл/ммоль) и перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем разбавляли водой, подкисляли 1 М раствором HCl (до pH 1 или до pH 6 при наличии основной аминогруппы) и экстрагировали с помощью EtOAc или осадок, образовавшийся после подкисления, выделяли путем фильтрования. В случае экстракционной очистки объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика Ic.

1 экв. подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного, 1.5 экв. подходящего аминокислотного производного и 1.5 экв. Cs₂CO₃ смешивали в ДМСО (6 мл/ммоль) и перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем разбавляли водой, подкисляли 1 М раствором HCl (до pH 1 или до pH 6 при наличии основной аминогруппы) и экстрагировали с помощью EtOAc или осадок, образовавшийся после подкисления, выделяли путем фильтрования. В случае экстракционной очистки объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика IIa.

1 экв. подходящего 5- (или 6)-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 3 экв. подходящего производного бороновой кислоты растворяли в DME (15 мл/ммоль), затем добавляли 5 экв. K₂CO₃, 0.2 экв. Pd₂dba₃, 0.4 экв. ⁿBuPAD₂ и воду (5 мл/ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в MW реакторе до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты затем удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя,

если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика IIb.

1 экв. подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 5 экв. подходящего производного бороновой кислоты растворяли в 2-Ме-ТГФ (8 мл/ммоль), затем добавляли 5 экв. K_2CO_3 , 0.1 экв. Q-Phos и 0.05 экв. Pd_2dba_3 и смесь перемешивали при 80°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь фильтровали через набивку целита, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика IIc.

1 экв. подходящего 5-(или 6)-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 1.1 экв. подходящего производного бороновой кислоты растворяли в 2-Ме-ТГФ (8 мл/ммоль), затем добавляли 1.1 экв. Ag_2CO_3 и 0.1 экв. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и смесь перемешивали при 100°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь фильтровали через набивку целита, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика IIд.

1 экв. подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 3 экв. подходящего производного бороновой кислоты растворяли в смеси диоксан:вода 2:1 (10 мл/ммоль), затем добавляли 2 экв. Cs_2CO_3 , 5 мол.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 0.2 экв. $\text{P}^t\text{Bu}_3\text{NHF}_4$ и смесь перемешивали при 120°C в MW реакторе до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь нейтрализовали 1 М раствором HCl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика IIIa.

1 экв. подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 4 экв. подходящего производного бороновой кислоты растворяли в смеси диоксан:вода 4:1 (10 мл/ммоль), затем добавляли 2.2 экв. Cs_2CO_3 и 0.1 экв. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и смесь перемешивали при 40°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика IIIb.

1 экв. подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 3 экв. подходящего производного бороновой кислоты растворяли в смеси ТГФ:вода 1:1 (10 мл/ммоль), затем добавляли 3 экв. Cs_2CO_3 и 0.1 экв. AtaPhos и смесь перемешивали при 100°C в MW реакторе до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика IVa.

1 экв. соединения Синтеза 4i растворяли в сухом ТГФ (5 мл/ммоль) и охлаждали до -78°C. Под аргонем по каплям добавляли раствор LDA (1.2 экв. 2 М в ТГФ, гептан, EtPh) и смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Затем при -78°C добавляли 1.2 экв. подходящего электрофильного реагента либо в растворе (растворенного в 3 мл/ммоль сухого ТГФ), либо в чистом виде и смеси давали нагреться до к.т. Смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления конц. раствора NH_4Cl . Смесь экстрагировали с помощью MTBE, органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика Va.

1 экв. подходящего ацеталя перемешивали в 2 М растворе HCl (3 мл/ммоль) при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем по частям добавляли 5.7 экв. NaOH . Значение pH доводили до 8, используя 10% раствор K_2CO_3 , затем по частям добавляли 2 экв. борогидрида натрия, поддерживая температуру ниже 5°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика Vb.

Стадия А.

К раствору 1 экв. подходящего N-алкилпиразола в сухом ТГФ (1.5 мл/ммоль) при -78°C по каплям добавляли 1.1 экв. $^t\text{BuLi}$. Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем давали нагреться до температуры 0°C , при которой перемешивали в течение 30 мин, затем снова охлаждали до -78°C . По каплям добавляли 1.1 экв. ДМФА, затем реакционной смеси давали достичь к.т. и ее перемешивали в течение ночи. Смесь гасили конц. раствором NH_4Cl . Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В.

К раствору 1 экв. подходящего сырого альдегида в EtOH (0.5 мл/ммоль) при -15°C по частям добавляли 1.3 экв. борогидрида натрия и реакционную смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь выливали на дробленый лед и перемешивали в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Масляную фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт при необходимости дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии.

Общая методика Vc.

К смеси 1.2 экв. подходящей амидиновой соли и 1 экв. соединения Синтеза 8a в сухом метаноле (0.5 мл/ммоль) по частям добавляли 1.2 экв. метилата натрия и смесь перемешивали при 75°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика Vd.

К смеси 1.2 экв. подходящего гидразина или гидрохлорида гидразина и 1 экв. соединения Синтеза 8a в сухом метаноле (0.5 мл/ммоль) по частям добавляли 1.2 экв. метилата натрия и смесь перемешивали при 75°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика Ve.

1 экв. подходящего ацетата перемешивали с 1 М раствором HCl (3 мл/ммоль) при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем по частям добавляли 2.85 экв. твердого NaOH. Значение pH доводили до 8, используя 10% раствор K_2CO_3 , затем по частям добавляли 2 экв. борогидрида натрия, поддерживая температуру ниже 5°C , и перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика VI.

1 экв. подходящего фенольного производного, 2 экв. подходящего спиртового производного и 3 экв. PPh_3 растворяли в сухом толуоле (7 мл/ммоль) в атмосфере N_2 и затем при к.т. добавляли 3 экв. дитрет-бутил азодикарбоксилата. Затем смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc (и при необходимости MeOH) в качестве элюентов. При необходимости продукт дополнительно очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика VII:

1 экв. подходящего сложноэфирного производного растворяли в ТГФ (15 мл/ммоль), затем добавляли 10 экв. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ и воду (15 мл/ммоль). Смесь перемешивали при к.т. (или при необходимости при 60°C) до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Значение pH доводили до 6 с помощью 1 М раствора HCl, затем смесь разбавляли соляным раствором, экстрагировали с помощью ДХМ или EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя, если не указано иное, 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов.

Общая методика VIII.

1 экв. подходящего индольного производного и 2 экв. подходящего спиртового производного растворяли в сухом толуоле (8 мл/ммоль) в атмосфере N_2 , и смесь охлаждали до $0^\circ C$ и затем добавляли 2 экв. 2-(трибутил-фосфанилиден)ацетонитрила. Затем смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты удаляли в вакууме, затем добавляли воду (4 мл/ммоль) и 2 М раствор NaOH (1 мл/ммоль) и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем подкисляли 1 М раствором HCl до pH 6 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя водный 40 мМ раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов, если не указано иное.

Общая методика IXa.

Стадия А.

1 экв. соединения Синтеза 9b растворяли в сухом толуоле (8 мл/ммоль), затем при к.т. добавляли 1.18 экв. PPh_3 , 1.1 экв. подходящего спиртового производного и 1.18 экв. диэтилазодикарбоксилата (40% раствор в толуоле). Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Полученный в результате осадок отфильтровывали и фильтрат последовательно промывали 10% раствором $KHSO_4$, водой, насыщен. раствором $NaHCO_3$ и снова водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток встряхивали с диэтиловым эфиром (5 мл/ммоль), нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта.

Стадия В.

Продукт Стадии А обрабатывали раствором 10 экв. HCl (4.9 М в MeOH) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между холодным EtOAc и ледяной водой, фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали ледяным 5% раствором $KHSO_4$. Объединенную водную фазу подщелачивали твердым Na_2CO_3 , и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сложного метилового эфира указанного в заголовке продукта.

Стадия С.

1 экв. сложного метилового эфира, полученного на Стадии В, растворяли в MeOH (9 мл/ммоль), затем добавляли 1.05 экв. NaOH и воду (1 мл/ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Метанол удаляли при пониженном давлении и смесь нейтрализовали, используя 1М раствор HCl, затем ее экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением О-алкилированного аминокислотного производного, которое использовали без дополнительной очистки.

Общая методика IXb.

Стадия А.

1 экв. соединения Синтеза 9b растворяли в сухом ДМФА (10 мл/ммоль) и при к.т. добавляли 4 экв. K_2CO_3 и 2 экв. подходящего алкилирующего реагента. Смесь перемешивали при $50^\circ C$ до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, используя, если не указано иное, ДХМ и метанол в качестве элюентов.

Стадия В и Стадия С являются такими же, как описано в Общей методике IXa.

Синтез 1a. 5-Бром-4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 6-Йод-3Н-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 перемешиваемому раствору добавляли 69.3 г 3Н-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) и смесь нагревали до $60^\circ C$ в течение 1 ч. 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.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 12.57 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

Стадия В. 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 мин порциями добавляли 75.54 г 6-йод-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (0.27 моль). Реакционную смесь перемешивали при $105^\circ C$ в течение 1 ч. Полученную в результате сус-

пензию охлаждали до 10°C, отфильтровывали и промывали гексаном. Сырой продукт добавляли к ледяной воде и перемешивали в течение 10 мин, отфильтровывали, промывали холодной водой, диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Получали бежевое кристаллическое твердое вещество.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

Стадия С. Соединение Синтеза 1a.

В 2 л круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром и барботажным устройством, загружали 600 мл ацетонитрила. Добавляли 84.9 г 4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидина (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 ч. 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 ч осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и сушили на воздухе. Продукт получали в виде бежевого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.88 (s, 1H).

Синтез 1b. 4-Хлор-5,6-дийодтиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 5,6-Дийод-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

К хорошо перемешиваемой взвеси 61.3 г 3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (396 ммоль) в 92.4 г йодной кислоты (405 ммоль), 1 л уксусной кислоты, 200 мл воды, 6 мл конц. серной кислоты добавляли 203 г йода (799 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч. Суспензию охлаждали до к.т., затем добавляли 940 мл диэтилового эфира и смесь перемешивали дополнительно при 10°C в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали 2:1 смесью диэтилового эфира и этанола (100 мл), в заключение диэтиловым эфиром (3×250 мл), затем смесь сушили на воздухе с получением продукта в виде желтовато-коричневого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12.60 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H).

Стадия В. Соединение Синтеза 1b.

К хорошо перемешиваемой взвеси 180 г 5,6-дийод-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (445 ммоль) в 2.5 л оксихлорида фосфора добавляли 64 мл N,N-диметиланилина. Реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 1.5 ч. Полученную в результате суспензию охлаждали до к.т. и добавляли 1.5 л гексана и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Осадок отфильтровывали, промывали гексаном (3×500 мл) и водой (3×100 мл), затем сушили на воздухе с получением продукта в виде серого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.88 (s, 1H).

Синтез 1c. 4-Хлор-5-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

52.8 г соединения Синтеза 1b (125 ммоль) растворяли в 400 мл сухого ТГФ и охлаждали до 0°C. В течение 15 мин добавляли 100 мл ^tBuMgCl (200 ммоль, 2 М в диэтиловом эфире). Затем добавляли 50 мл воды и раствор декантировали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт подвергали действию ультразвука в смеси ацетонитрила и воды (3:1) и затем собирали с помощью фильтрования.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Синтез 2a. 4-Хлор-6-этил-5-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 6-Этил-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

Смесь 701 г сложного этилового эфира 2-амино-5-этилтиофен-3-карбоновой кислоты (3.52 моль) и 2200 мл формамида нагревали до 200°C и растворители с более низкими температурами кипения дистиллировали. Через 2 ч добавляли дополнительные 250 мл формамида и смесь перемешивали при такой же температуре еще в течение 1 ч, затем при к.т. в течение 16 ч. Полученную в результате смесь выливали в 7.5 л воды и осадок отфильтровывали, промывали 1.5 л толуола и 3 л воды и затем сушили на воздухе с получением продукта в виде коричневого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12.40 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 2.85 (qd, 2H), 1.27 (t, 3H).

Стадия В. 6-Этил-5-йод-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

Смесь 301 г 6-этил-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (1.67 моль), 847 г йода (3.34 моль), 1040 г сульфата серебра (3.34 моль) и 1.7 л этанола перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Полученный в результате осадок отфильтровывали и промывали этанолом (3×400 мл). Продукт элюировали из осадка на фильтре согласно следующей методике: осадок на фильтре перемешивали с 800 мл ДМФА при 50°C в течение 1 ч и затем суспензию отфильтровывали. Эту последовательность повторяли 6 раз. Объединенный органический слой упаривали досуха с получением продукта в виде желтовато-коричневого кристаллического твердого вещества.

Стадия С. Соединение Синтеза 2a.

Смесь перемешиваемых 880 мл оксихлорида фосфора и 102 мл N,N-диметиланилина нагревали до 95°C и при такой же температуре быстро добавляли 220 г 6-этил-5-йод-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (0.719 моль) и затем перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 80°C и выливали на перемешиваемую смесь воды (1 л), дробленого льда (2 кг) и ДХМ (700 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин, поддерживая температуру ниже 20°C. Фазы разделяли, неор-

ганический слой экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл) и органический слой промывали водой (100 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтовато-коричневого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.79 (s, 1H), 3.02 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).

Синтез 2b. 5-Бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

75.08 г соединения Синтеза 1a (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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 ммоль) и 8.50 г $^t\text{BuX-Phos}$ (20 ммоль) помещали в 2 л колбу. Добавляли 600 мл ТГФ и 200 мл воды и затем смесь 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 ацетонитрила и снова отфильтровывали. Затем соединение Синтеза 2b кристаллизовали из смеси EtOH/ТГФ (2:1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9.02 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H).

Синтез 2c. 4-Хлор-5-йод-6-(проп-1-инил)тиено[2,3-d]пиримидин.

42.24 г соединения Синтеза 1b (100 ммоль), 3.509 г $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ (5 ммоль) и 1.904 г CuI (10 ммоль) растворяли в 400 мл DIPA, затем через реакционную смесь барботировали пропин и перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан/ EtOAc в качестве элюентов.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.92 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

Синтез 2d. 4-Хлор-5-йод-6-изопропилтиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 6-Изопропил-5-йод-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

Смесь 2.858 г (14.7 ммоль) 6-изопропил-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она, 7.468 г (29.4 ммоль) йода, 9.175 г (29.4 ммоль) сульфата серебра и 55 мл этанола перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Смесь разбавляли Et_2O , полученный в результате осадок отфильтровывали и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12.49 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.35 (m, 1H, перекрывается с сигналом H_2O), 1.28 (d, 6H).

МС (M-H): 319.0.

Стадия В. Соединение Синтеза 2d.

Смесь 15 мл (161 ммоль) оксихлорида фосфора и 1.9 мл (14.7 ммоль) N,N-диметиланилина нагревали до 95°C и быстро добавляли 25.9 г (14.7 ммоль) 6-изопропил-5-йод-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (0.719 моль) и затем смеси перемешивали в течение еще 15 мин при этой температуре. Реакционную смесь охлаждали до 80°C и выливали в перемешиваемую смесь ледяной воды (300 г) и EtOAc (200 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин, поддерживая температуру ниже 20°C. Фазы разделяли, неорганический слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и органический слой промывали водой и раствором NaHCO_3 . Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.78 (s, 1H), 3.63 (sept, 1H), 1.41 (d, 6H).

МС (M+H): 339.0.

Синтез 3a. (2R)-2-[(6-Этил-5-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-3-фенилпропановая кислота.

Используя Общую методику 1a и соединение Синтеза 2a в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали соединение Синтеза 3a.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.44 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 5.07 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.82 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}_2\text{S}$: 453.0008; найдено: 454.0064 (M+H).

Синтез 4a. 4-Хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 4-Хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику 1a и соединение Синтеза 1c в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В4 в качестве подходящего производного борновой кислоты, и очистку продукта с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов, получали 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.32 (br s, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4а.

10.935 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]-пиримидина (25 ммоль) растворяли в 250 мл сухого ТГФ и охлаждали до -78°C. В атмосфере аргона по каплям добавляли 25 мл раствора LDA (50 ммоль, 2 М в ТГФ, гептане, этилбензоле) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем при -78°C добавляли 12.69 г (50 ммоль) йода и смеси давали нагреться до к.т. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали раствором NH₄Cl, затем раствором Na₂S₂O₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4а.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

Синтез 4b. 4-Хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(2-фурил)-тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 4а в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4b.

МС: (M+H) = 503.0.

Синтез 4с. 4-Хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику Ша и соединение Синтеза 4а в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4с.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.93 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.92 (dd, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.23 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.38 (br s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₃N₄O₂FSCl₂: 520.0903; найдено: 521.0972 (M+H).

Синтез 4d. 2-Хлор-4-(4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфенол.

Стадия А. [2-Хлор-4-(4-хлортиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфеноксиг]триизопропилсилан.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 1с в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В3 в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали [2-хлор-4-(4-хлортиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфеноксиг]триизопропилсилан.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.10 (dd, 18H).

Стадия В. [2-Хлор-4-(4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфеноксиг]триизопропилсилан.

33.7 г [2-хлор-4-(4-хлортиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфеноксиг]триизопропилсилана (72 ммоль) растворяли в 300 мл сухого ТГФ и охлаждали до -78°C. Под аргоном по каплям добавляли 43.2 мл раствора LDA (86.4 ммоль, 2 М в ТГФ, гептане, этилбензоле) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем при -78°C добавляли 23.8 г йода (93.7 ммоль) и смеси давали нагреться до к.т. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали раствором NH₄Cl, затем раствором Na₂S₂O₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.91 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.10 (dd, 18H).

Стадия С. Соединение Синтеза 4d.

10.0 г [2-хлор-4-(4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфеноксиг]триизопропилсилана (16.85 ммоль) растворяли в 100 мл сухого ТГФ и добавляли 18.5 мл раствора TBAF (18.5 ммоль, 1 М в ТГФ) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 М раствором HCl и соляным раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4d.

МСВР: рассчитано для C₁₃H₇Cl₂IN₂OS: 435.8701, найдено: 436.8780 (M+H).

Синтез 4е. 2-[2-Хлор-4-(4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-метилфеноксиг]-N,N-диметилэтанамин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 4d в качестве подходящего фенольного производного и N-диметилэтаноламин в качестве подходящего спирта, получали соединение Синтеза 4е.

МС (M+H): 508.0.

Синтез 4f. 2-Хлор-4-[4-хлор-6-(3-тиенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенол.

Используя Общую методику Ша и соединение Синтеза 4d в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и сложный пинаколовый эфир тиофен-3-бороновой кислоты в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4f.

МС (M+H): 393.0.

Синтез 4g. 4-Хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(3-тиенил)-тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 4f в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спирта, получали соединение Синтеза 4g.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.94 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.21 (t, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.56 (br, 4H), 2.33 (br, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}_2$: 518.0769; найдено: 519.0852 (M+H).

Синтез 4h. 4-[2-[2-Хлор-4-[4-хлор-6-(3-тиенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]-этил]морфолин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 4f в качестве подходящего фенольного производного и 2-морфолиноэтанол в качестве подходящего спирта, получали соединение Синтеза 4h.

Синтез 4i. 4-Хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. Этил 2-амино-4-(1-нафтил)тиофен-3-карбоксилат 50.00 г 1-(1-нафтил)этанона (293.8 ммоль), 43.66 г этилцианоацетата (386.0 ммоль), 18.84 г серы (587.5 ммоль), 8.4 мл AcOH и 38.39 г морфолина растворяли в 300 мл EtOH и перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил 2-амино-4-(1-нафтил)тиофен-3-карбоксилата.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 297.0823; найдено: 298.0891 (M+H).

Стадия В. 5-(1-Нафтил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

9.40 г этил 2-амино-4-(1-нафтил)тиофен-3-карбоксилата (31.6 ммоль) растворяли в 45 мл формамида и перемешивали при 200°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в воду. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем сушили с получением 5-(1-нафтил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: 278.0514; найдено: 279.0582 (M+H).

Стадия С. Соединение Синтеза 4i.

8.50 г 5-(1-нафтил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (30.5 ммоль), 4.07 г N,N -диметиланилина (33.6 ммоль) и 22.8 мл оксихлорида фосфора (244 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в перемешиваемую ледяную воду. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением соединения Синтеза 4i.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_2\text{SCl}$: 296.0175; найдено: 297.0255 (M+H).

Синтез 4j. 4-Хлор-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 2a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (3-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4j.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.89 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.23 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$: 322.0098; найдено: 323.0164 (M+H).

Синтез 4k. 4-Хлор-6-этил-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 2a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и сложный неопентилгликолевый эфир 1-нафталинбороновой кислоты в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4k.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.91 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.03 (dm, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (tm, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.44 (tm, 1H), 7.33 (dm, 1H), 2.61 (q, 2H), 1.13 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$: 324.0488; найдено: 325.0562 (M+H).

Синтез 4l. 4-Хлор-6-метил-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IVa и метилйодид в качестве подходящего электрофила, получали соединение Синтеза 4l.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.90 (s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.28 (s, 3H).

МС (M+H): 311.0.

Синтез 4m. [4-Хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]метанол.

Стадия А. 4-Хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид.

Используя Общую методику IVa и ДМФА в качестве подходящего электрофила, получали 4-хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9.65 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.68-7.52 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.33 (d, 1H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4m 4-хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид растворяли в смеси ТГФ:MeOH 1:1 (4 мл/ммоль) и при 0°C добавляли 3 экв. NaBH_4 . Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем гасили 1 М лимонной кислотой. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, промывали

вали раствором NaHCO_3 и соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4m.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.92 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.99 (t, 1H), 4.54 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H).

МС (M+H): 327.0.

Синтез 4n1 и Синтез 4n2. 1-[4-Хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]этанол.

Используя Общую методику IVa и ацетальдегид в качестве подходящего электрофильного реагента, сырой продукт получали в виде смеси диастереоизомеров, которые разделяли с помощью последующей флэш-хроматографии, используя смеси ДХМ-ацетон и гептан-МТБЕ в качестве элюентов. Порядок элюирования диастереомерных пар был одним и тем же в обеих системах элюентов. Соединение Синтеза 4n1 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше (рацемат).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.85 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 3H), 4.84 (m, 1H), 2.06 (d, 1H), 1.53 (d, 3H).

МС (M+H): 341.0.

Синтез 4n2 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже (рацемат).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.85 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.27 (overlap, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.14 (d, 1H), 1.35 (d, 3H).

МС (M+H): 341.0.

Синтез 4o. 1-[4-Хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]этанон.

157 мг реагента Десса-Мартина (0.37 ммоль) растворяли в 2 мл ДХМ, затем добавляли смесь соединения Синтеза 4n1 и соединения Синтеза 4n2 (120 мг, 0.35 ммоль, растворенных в 10 мл ДХМ) и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли ДХМ, промывали растворами NaOH и NaHCO_3 и соляным раствором, 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 соединения Синтеза 4o.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 9.09 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 1.71 (s, 3H).

МС (M+H): 339.0.

Синтез 4p. 2-[4-Хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]пропан-2-ол.

Используя Общую методику IVa и ацетон в качестве подходящего электрофила, получали соединение Синтеза 4p.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.80 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 2.53 (br s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

МС (M+H): 355.0.

Синтез 4q. 4-Хлор-6-изопропил-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 6-Изопропил-5-(1-нафтил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

250 мг соединения Синтеза 4p (0.705 ммоль) и 1.75 мл Et_3SiH (10.9 ммоль) помещали в колбу и при -10°C обрабатывали 10 мл ТФУ. Смесь затем перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем разбавляли ДХМ, нейтрализовали твердым K_2CO_3 и раствором NaHCO_3 . После разделения фаз органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-изопропил-5-(1-нафтил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в виде сырого промежуточного соединения.

МС (M+H): 321.0.

Стадия В. Соединение Синтеза 4q.

2 мл оксихлорида фосфора и 0.161 мл N,N-диметиланилина (1.27 ммоль) помещали в колбу под аргон и порциями к смеси добавляли 1.22 г 6-изопропил-5-(1-нафтил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в перемешиваемую ледяную воду. Полученную водную среду нейтрализовали путем осторожного добавления твердого NaHCO_3 . После того как выделение газа прекратилось, продукт три раза экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенный органический слой 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 соединения Синтеза 4q.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 3.02 (sept, 1H), 1.31 (d, 3H), 1.20 (d, 3H).

МС (M+H): 339.0.

Синтез 4r. 4-Хлор-6-(дифторметил)-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

0.250 г 4-хлор-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (Стадия А, промежуточное соединение при получении соединения Синтеза 4m, 0.77 ммоль) растворяли в 7 мл ДХМ, затем добавляли 270 мкл DAST (1.16 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия

дальнейшего превращения. Смесь затем разбавляли ДХМ и промывали водой, затем раствором NaHCO_3 и соляным раствором. Органическую фазу 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 соединения Синтеза 4г.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8.97 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.47 (t, 1H).

МС (M+H): 347.0.

Синтез 4s. 4-Хлор-6-йод-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IVa и йод в качестве подходящего электрофильного реагента, получали соединение Синтеза 4s.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.94 (s, 1H), 8.10 (dm, 1H), 8.05 (dm, 1H), 7.66 (dm, 1H), 7.56 (tm, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.44 (tm, 1H), 7.31 (dm, 1H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{SClI}$: 421.9141; найдено: 422.9211 (M+H).

Синтез 4t. 4-Хлор-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 4-Хлор-5-(3-хлор-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 1с в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (3-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.89 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 2.14 (s, 3H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4t.

Используя Общую методику IVa и 4-хлор-5-(3-хлор-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин взамен соединения Синтеза 4i и йод в качестве подходящего электрофильного реагента, получали соединение Синтеза 4t.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.82 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 2.09 (s, 3H).

Синтез 4u. 4-Хлор-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-изопропилтиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 2d в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (3-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4u.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.90 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 2.94 (sept, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.22 (d, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SCl}_2$: 336.0255; найдено: 337.0335 (M+H).

Синтез 4v. 4-Хлор-6-этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Смесь 0.664 г соединения Синтеза 2a (2.0 ммоль), 0.400 г 1H-индол-4-илбороновой кислоты (1.2 экв, 2.4 ммоль), 44.9 мг $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мол.%, 0.2 ммоль), 152 мг $\text{PCu}_3 \times \text{HBF}_4$ (20 мол.%, 0.4 ммоль), 1.96 г Cs_2CO_3 (3.0 экв, 6.0 ммоль) в 7.3 мл диметоксизтана и 7.3 мл воды нагревали в микроволновом реакторе при 100°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Сырую реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывали 2×10 мл МТВЕ и 2×10 мл воды. Два слоя фильтрата разделяли и органический слой промывали соляным раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя воду (содержащую 0.1% ТФУ) и ацетонитрил в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4v.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 11.22 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.49 (dm, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.95 (dm, 1H), 5.96 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$: 313.0440; найдено: 314.0508 (M+H).

Синтез 4w. 4-Хлор-5-(1-нафтил)-6-винилтиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IIc и соединение Синтеза 4s в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и сложный пинаколовый эфир винилбороновой кислоты в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4w.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.95 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.45 (d, 1H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{S}$: 322.0331; найдено: 323.0415 (M+H).

Синтез 4x. 4-Хлор-5-(1-нафтил)-6-[(E/Z)-проп-1-енил]тиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 5,5-Диметил-2-[(Z/E)-проп-1-енил]-1,3,2-диоксаборинан.

К раствору 0.172 г (Z)-проп-1-ен-1-ил бороновой кислоты (2.0 ммоль, смесь изомеров 9:1 Z/E) и 0.208 г неопентилгликоля (2.0 ммоль) в 6 мл 2-Ме-ТГФ добавляли 20 мг ионообменной смолы Amberlyst 15H^+ и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Превращение сопровождали ^1H -ЯМР исследованием в CDCl_3 растворе. Смесь фильтровали через набивку целита, промывали 2×3 мл 2-Ме-ТГФ и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное в результате сырое вещество было достаточно чистым для использования на следующей стадии в виде смеси 87:13 Z/E изомеров в соответствии с ЯМР исследованием.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.57-6.43 (m, 1H), 5.39-5.27 (dd, 1H), 3.67 (s, 4H), 1.95-1.83 (dd, 3H), 0.97 (s, 6H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4х.

Используя Общую методику Пс и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 5,5-диметил-2-[(Z/E)-проп-1-енил]-1,3,2-диоксаборинан (Z/E-смесь, Стадия А) в качестве подходящего производного бороновой кислоты, соединение Синтеза 4х получали в виде смеси 63:37 Z/E изомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.95-8.90 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.45-5.90 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 1H), 2.06-1.72 (dd, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$: 336.0488; найдено: 337.0541 (M+H).

Синтез 4у. 4-Хлор-6-изопропенил-5-(1-нафтил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику Пс и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4у.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55-7.37 (m, 5H), 5.23 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 1.65 (dd, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$: 336.0488; найдено: 337.0551 (M+H).

Синтез 4з. 4-Хлор-5-(1-нафтил)-6-[(E)-проп-1-енил]тиено[2,3-d]пиримидин.

Стадия А. 5,5-диметил-2-[(E)-проп-1-енил]-1,3,2-диоксаборинан.

К раствору 0.172 г (E)-проп-1-ен-1-илбороновой кислоты (2.0 ммоль) и 0.208 г неопентилгликоля (2.0 ммоль) в 6 мл 2-Ме-ТГФ добавляли 20 мг ионообменной смолы Amberlyst 15H⁺ и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Превращение сопровождали ^1H -ЯМР исследованием в CDCl_3 растворе. Смесь фильтровали через набивку целита, промывали 2×3 мл 2-Ме-ТГФ и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное в результате сырое вещество было достаточно чистым для использования на следующей стадии. Оно содержало только E-стереоизомер.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.57 (m, 1H), 5.39 (dd, 1H), 3.63 (s, 4H), 1.83 (dd, 3H), 0.97 (s, 6H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4з.

Используя Общую методику Пс, IIIb и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 5,5-диметил-2-[(E)-проп-1-енил]-1,3,2-диоксаборинан (Стадия А) в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали соединение Синтеза 4з.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.90 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 1.72 (dd, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$: 336.0488; найдено: 337.0550 (M+H).

Синтез 5а. (2R)-2-[[5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4т в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали соединение Синтеза 5а. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% ТФУ раствор и ацетонитрил в качестве элюентов, и соединение Синтеза 5а получали в виде смеси 1:1 диастереоизомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 13.15 (br s, 1H), 8.42-8.41 (s, 1H), 7.62-7.54 (d, 1H), 7.39-7.17 (t, 1H), 7.21-7.01 (m, d, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.82-6.79 (d, 1H), 5.15-5.11 (d, 1H), 4.82-4.76 (q, 1H), 3.23-3.14 (dd, 1H), 2.73-2.67 (dd, 1H), 2.02-1.80 (s, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: 548.9775; найдено: 549.9842 и 549.9864 (M+H).

Синтез 5b. (2R)-2-[[5-(5S_a)-5-[3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4а в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза А1 в качестве подходящего аминокислотного производного, осуществляя последующую ЖХГВ очистку соединение Синтеза 5b получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МС: (M+H) = 802.0.

Синтез 5с. (2R)-2-[[5-[3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[(2-этилпиразол-3-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4а в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза А7 в качестве подходящего аминокислотного производного, осуществляя последующую ЖХГВ очистку соединение Синтеза 5с получали в виде диастереомера, элюирующегося позже.

МС: (M+H) = 816.0.

Синтез 6а. (2R)-2-[[5-Бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 2b в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали соединение Синтеза 6а, выделяемое путем фильтрования.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12.90 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H).

МС (M+H): 488.0.

Синтез 6b. (2R)-3-(2-Гидроксифенил)-2-[(5-йод-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 2c в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали соединение Синтеза 6b. Продукт выделяли путем фильтрования взамен хроматографии.

МС: (M+H) = 480.0.

Синтез 6с. Метил (2R)-2-[(6-этил-5-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-3-фенилпропаноат.

3.246 г соединения Синтеза 2а (10 ммоль), 3.70 г хлорида [(1R)-1-бензил-2-метокси-2-оксоэтил]аммония (17 ммоль) и 13.03 г Cs₂CO₃ (40 ммоль) растворяли в 15 мл ДМСО и перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем подкисляли 2 М раствором HCl до pH 1 и экстрагировали 2×300 мл EtOAc. Объединенные органические фазы промывали раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 6с.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.39 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 5.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.82 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для C₁₈H₁₈IN₃O₂S: 467.0164; найдено: 468.0242 (M+H).

Синтез 7а. 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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

Стадия А. (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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику Id и соединение Синтеза 6а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В4 в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали (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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту.

МСВР: рассчитано для C₃₅H₃₅ClFN₅O₄S: 675.2082; найдено: 676.2097 (M+H).

Стадия В. Соединение Синтеза 7а.

2.3 г (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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты (3.4 ммоль) растворяли в 20 мл 1.25 М раствора HCl в EtOH и перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь затем разбавляли раствором NaHO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7а.

МСВР: рассчитано для C₃₇H₃₉ClFN₅O₄S: 703.2395; найдено: 704.2417 (M+H).

Синтез 7ад2. Этил (2R)-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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

Стадия А. (2R)-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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику Id и соединение Синтеза 6а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В4 в качестве подходящего производного бороновой кислоты, (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]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту получали в виде смеси диастереомеров. Смесь разделяли с помощью флэш-хроматографии, используя ЖХГВ элюенты. Диастереоизомер, элюирующийся раньше, собирали в качестве соединения Синтеза 7а1.

МС (M+H): 676.2.

Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве соединения Синтеза 7а2. МС (M+H): 676.2.

Стадия В. Соединение Синтеза 7ад2.

44.51 г соединения Синтеза 7а2 (6.67 ммоль) растворяли в 85 мл 1.25 М раствора HCl в EtOH и перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь затем осторожно разбавляли раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и кон-

центрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7ad2.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 9.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.60 (td, 1H), 6.39 (dd, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.54 (br, 4H), 2.36 (dd, 1H), 2.30 (br, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.10 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$: 703.2395; найдено: 704.2450 (M+H).

Синтез 7b. Этил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

Стадия А. (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 6b в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В4 в качестве подходящего производного бороновой кислоты, Ataphos в качестве катализатора и смесь ТГФ:вода 3:1 в качестве растворителя, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью флэш-хроматографии, используя ЖХГВ элюенты. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты.

МС: (M+H): 620.2.

Стадия В. Соединение Синтеза 7b.

2.3 г (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислотой (3.71 ммоль) растворяли в 20 мл 1.25 М раствора HCl в EtOH и перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь затем разбавляли раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc или ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7b.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 9.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (td, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.60 (td, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.55 (br, 4H), 2.40 (dd, 1H), 2.30 (br, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 647.2333; найдено: 648.2385 (M+H).

Синтез 7с. Этил (2R)-2-[[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метил фенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

Стадия А. (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-Хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику IIд и соединение Синтеза 6b в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В5 в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью флэш-хроматографии, используя ЖХГВ элюенты. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты.

МС (M+H): 565.2.

Стадия В. Соединение Синтеза 7с.

2.3 г (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-проп-1-инилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты (4.07 ммоль) растворяли в 20 мл 1.25 М раствора HCl в EtOH и перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь затем разбавляли раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7с.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 9.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (td, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.60 (td, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.39 (dd, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 592.1911; найдено: 593.1954 (M+H).

Синтез 7d. Этил (2R)-2-[[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

2.5 г соединения Синтеза 6a (5.1 ммоль) растворяли в 20 мл 1.25 М раствора HCl в EtOH и перемешивали при 40°C в течение ночи. Полученную в результате смесь разбавляли водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7d.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 9.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.14 (dd,

1H), 7.05 (td, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.72 (td, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 1.17 (t, 3H).

Синтез 7е. Метил (2R)-2-[[6-этил-5-(4-гидрокси-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноат.

934 мг соединения Синтеза 6с (2 ммоль), 903 мг соединения Синтеза В6 (2.4 ммоль), 231 мг Pd(PPh₃)₄ (0.2 ммоль), 662 мг Ag₂CO₃ (2.4 ммоль) и 81 мкл метанола (2 ммоль) растворяли в 20 мл 2-Ме-ТГФ и перемешивали в MW реакторе при 110°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь фильтровали через целит, разбавляли 100 мл EtOAc, затем добавляли 2.5 мл TBAF (1 М раствор в ТГФ) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем промывали раствором NH₄Cl и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7е в виде смеси диастереоизомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.43-8.43 (s, 1H), 7.26-6.80 (m, 7H), 6.76-6.64 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.66-3.65 (s, 3H), 3.16-3.13 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.07-1.80 (s, 3H), 1.18-1.17 (t, 3H).
МС (M+H): 448.2.

Синтез 7f. Метил (2R)-2-[[5-(3,5-дихлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноат.

402 мг соединения Синтеза 7е (0.898 ммоль) и 300 мг NCS (2.245 ммоль) растворяли в 5 мл ТГФ и перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением указанного в заголовке продукта в виде смеси диастереоизомеров.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 10.46-10.44 (s, 1H), 8.40-8.38 (s, 1H), 7.29-7.24 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.80-6.78 (d, 2H), 5.09-5.01 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.59-3.58 (s, 3H), 3.15-3.13 (dd, 1H), 2.78-2.61 (dd, 1H), 2.53 (q, 2H), 2.02-1.84 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₃Cl₂N₃O₃S: 515.0837; найдено: 516.0908 (M+H).

Синтез 7g. Метил (2R)-2-[[5-(3-хлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноат.

Используя Общую методику Пс и соединение Синтеза 6с в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В2 в качестве подходящего производного боронной кислоты, соединение Синтеза 7g получали в виде смеси диастереоизомеров.

МС (M+H): 482.1.

Синтез 7gd1. Метил (2R)-2-[[5(Sa)-5-(3-хлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноат.

Диастереоизомеры соединения Синтеза 7g разделяли с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве соединения Синтеза 7gd1.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 10.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.10 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₃S: 481.1227; найдено: 482.1313 (M+H).

Синтез 7h. (2R)-2-[[6-Этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4v в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, соединение Синтеза 7h получали в виде смеси диастереоизомеров.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 12.71-12.59 (br s, 1H), 11.48-11.37 (s, 1H), 8.35-8.30 (s, 1H), 7.64-7.53 (d, 1H), 7.45-7.39 (dd, 1H), 7.30-7.08 (t, 1H), 7.17-6.33 (m, 6H), 6.07-6.01 (s, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.59/4.50 (m, 1H), 2.98-2.83 (dd, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.35-2.15 (dd, 1H), 1.11-1.09 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₂N₄O₂S: 442.1463; найдено: 443.1529 и 443.1538 (M+H).

Синтез 7i. Метил (2R)-2-[[5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноат.

Стадия А. Метил (2R)-2-[[6-этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноат.

8.87 г соединения Синтеза 7h (20 ммоль) растворяли в 60 мл MeOH и добавляли 5.88 мл конц. H₂SO₄ (60 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Смесь затем выливали в ледяную воду, осадок отфильтровывали с получением метил (2R)-2-[[6-этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноата в виде смеси диастереоизомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11.52-11.43 (s, 1H), 8.39-8.34 (s, 1H), 7.65-7.57 (d, 1H), 7.47-7.42 (t,

1H), 7.30-7.11 (dd, 1H), 7.18-6.79 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.05 (dt, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 3.55-3.41 (s, 3H), 2.91-2.77 (dd, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37-2.23 (dd, 1H), 1.11-1.10 (t, 3H).

МС (М+Н): 457.2 и 457.2.

Стадия В. Соединение Синтеза 7i.

8.477 г метил (2R)-2-[[6-этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноата (18.5 ммоль), 2.47 г NCS (18.5 ммоль) и 30 мл абс. ТГФ перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 7i в виде смеси диастереоизомеров.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 11.73-11.65 (d, 1H), 8.35-8.31 (s, 1H), 7.63-7.56 (d, 1H), 7.62-7.54 (d, 1H), 7.44-7.15 (dd, 1H), 7.20-7.03 (m, 3H), 7.04-6.84 (d, 1H), 6.70-6.44 (dm, 2H), 5.09-4.98 (d, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.51-3.38 (s, 3H), 2.93-2.81 (dd, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.46-2.29 (dd, 1H), 1.10-1.09 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₃ClN₄O₂S: 490.1230; найдено: 491.1282 и 491.1316 (М+Н).

Синтез 7j. 4-Хлор-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин.

Смесь 1.099 г соединения Синтеза 4v (3.5 ммоль) и 0.572 г NCS (4.2 ммоль) в 20 мл CCl₄ перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем выливали на дробленый лед и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 4-хлор-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидина - соединения Синтеза 7j.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.79 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 2.73 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

Синтез 8a. (Е)-4-(Диметиламино)-1,1-диметоксибут-3-ен-2-он.

502.1 г 1,1-диметоксипропан-2-она (4.25 моль) и 506.4 г 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина (4.25 моль) смешивали в 2 л колбе и перемешивали при 105°C в течение 3 ч. Образовавшийся MeOH непрерывно удаляли с помощью дистилляции. Когда образование MeOH прекратилось (при температуре головки 65°C) реакционную смесь подвергали вакуумной дистилляции (медленно уменьшая давление до 30 мбар) для удаления побочных продуктов и непрореагировавших исходных веществ. Сырой продукт дистиллировали при 0.1 мбар. Фракции собирали при температуре головки в диапазоне 107-118°C (температура бани 160-165°C) с получением желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.59 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Синтез 8b. 4-(Диметоксиметил)-2-метилсульфонилпиримидин.

Стадия А. 4-(Диметоксиметил)-2-метилсульфонилпиримидин 198 г метилата натрия (3.67 ммоль) растворяли в 3 л MeOH и охлаждали до 0°C. По частям добавляли 322 г тиокарбамида (4.23 моль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем при 0°C по каплям добавляли 488 г соединения Синтеза 8a (2.82 моль) и смесь нагревали до 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь охлаждали до к.т., по каплям добавляли 237 мл метилйодида (3.81 моль), поддерживая температуру ниже 28°C, и полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и соляным раствором. Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 500 мл Et₂O, фильтровали через набивку силикагеля, используя Et₂O в качестве элюента. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением светло-коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.69 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.52 (s, 3H).

Стадия В. Соединение Синтеза 8b.

К раствору 180 г 4-(диметоксиметил)-2-метилсульфонилпиримидина (940 ммоль) в 1.5 л метанола и 1.5 л воды при -5°C по частям добавляли 752 г Oxone® (пероксимonosульфат калия, 1220 ммоль) и затем смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до половины объема, используя 30°C баню, затем смесь фильтровали и осадок промывали ДХМ. Фильтрат экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.98 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.39 (s, 3H).

Синтез 9a. Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропаноата.

24.6 г (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты (136 ммоль) перемешивали при к.т. в 900 мл 3 М раствора HCl в метаноле в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, поддерживая температуру бани ниже 40°C. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с

получением продукта в виде блестящего порошка кремового цвета.

МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{15}NO_3$ (свободное основание): 209.1052; найдено: 210.1128 (M+H).

Синтез 9b. Метил (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

16.7 г соединения Синтеза 9a (73.0 ммоль) суспендировали в 180 мл ДХМ. Добавляли 30.5 мл (219 ммоль) ТЕА и раствор охлаждали, используя баню со смесью воды и льда. Медленно добавляли раствор 15.6 г ди-трет-бутил бикарбоната (73.0 ммоль) в 75 мл ДХМ (2.5 ч). Смесью перемешивали в течение ночи при к.т. Затем добавляли 100 мл воды и органическую фазу отделяли, промывали водой, 1 М раствором HCl и в заключение снова водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде масла.

Синтез A1. (2R)-2-Амино-3-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и (2-метилпиразол-3-ил)метанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A1.

МС (M+H): 276.2.

Синтез A2. (2R)-2-Амино-3-[2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и соединение Синтеза C1 в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A2.

МС (M+H): 318.1.

Синтез A3. (2R)-2-Амино-3-[2-[(2-бутилпиразол-3-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и соединение Синтеза C2 в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A3.

МС (M+H): 318.2.

Синтез A4. (2R)-2-Амино-3-[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и соединение Синтеза C3 в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A4.

МС (M+H): 380.2.

Синтез A5. (2R)-2-Амино-3-[2-(2-пиридилметокси)фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и 2-пиридилметанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A5.

МС (M+H): 273.1.

Синтез A6. (2R)-2-Амино-3-[2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику IXb и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат в качестве подходящего алкилирующего реагента, получали соединение Синтеза A6.

МС (M+H): 264.1.

Синтез A7. (2R)-2-Амино-3-[2-[(2-этилпиразол-3-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и (2-этилпиразол-3-ил)метанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A7.

МСВР: рассчитано для $C_{15}H_{19}N_3O_3$: 289.1426, найдено: 290.1512 (M+H).

Синтез A8. (2R)-2-Амино-3-[2-[[2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и соединение Синтеза C8 в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A8.

МС (M+H): 372.1.

Синтез A9. (2R)-2-Амино-3-[2-[2-(диметиламино)-2-оксо-этокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXb и 2-хлор-N,N-диметилацетамид в качестве подходящего алкилирующего реагента, получали соединение Синтеза A9.

МС (M+H): 267.1.

Синтез A10. (2R)-2-Амино-3-[2-(2-циклопентилэтоксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и 2-циклопентилэтанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A10. МС (M+H): 278.2.

Синтез A11. Гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(2-фенэтилоксифенил)пропановой кислоты.

Используя Общую методику IXa и 2-фенилэтанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A11.

МС (M+H): 286.1.

Синтез A12. (2R)-2-Амино-3-[2-(3-фенилпропокси)фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и 3-фенилпропан-1-ол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A12.

МС (M+H): 300.2.

Синтез A13. (2R)-2-Амино-3-[2-[(3-хлорфенил)метокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и (3-хлорфенил)метанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A13.

МС (M+H): 306.1.

Синтез A14. (2R)-2-Амино-3-[2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A14.

МС (M+H): 308.2.

Синтез A15. (2R)-2-Амино-3-[2-(2-диметиламиноэтилокси)фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и 2-(диметиламино)этанол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A15.

МС (M+H): 253.2.

Синтез A16. (2R)-2-амино-3-[2-[3-(диметиламино)пропокси]фенил]пропановая кислота.

Используя Общую методику IXa и 3-(диметиламино)пропан-1-ол в качестве подходящего спиртового производного, получали соединение Синтеза A16.

МС (M+H): 267.2.

Синтез B1. 3-Метил-4-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)-1H-индол.

1.87 г 4-бром-3-метил-1H-индола (8.9 ммоль), 5.028 г бис-(пинаколато)дибора (19.6 ммоль) и 2.65 г ацетата калия (26.7 ммоль) растворяли в 35 мл сухого ДМФА под аргоном, затем добавляли 652 мг [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0.89 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем ее концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза B1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.92 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 2.47 (d, 3H), 1.40 (s, 12H).

МСВР: рассчитано для C₁₅H₂₀NO₂B: 257.1587; найдено: 258.1665 (M+H).

Синтез B2. 2-Хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол.

Стадия A. (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 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 7.49 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 0.26 (s, 9H).

Стадия B. 4-Бром-2-хлор-3-метилфенол.

48 мл раствора ⁿBuLi (120 ммоль, 2.5 М в гексанах) по каплям добавляли к раствору 12.1 г сухого DIPa (120 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ при -78°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при такой же температуре, затем по каплям добавляли 28.0 г (4-бром-2-хлорфенокси)триметилсилана (100 ммоль). Спустя 2.5 ч по каплям добавляли 21.3 г MeI (150 ммоль), затем охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 100 мл раствора NH₄OH и 200 мл раствора NH₄Cl, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат 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 сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

Стадия C. (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 (86.0 ммоль) в 150 мл сухого ТГФ. Смесь перемешивали при 85°C под баллонным аргоном в течение 1.5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 7.30 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

Стадия D. Соединение Синтеза B2.

Раствор 25.2 г (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)триметилсилана (86.0 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ охлаждали до -78°C под аргоном и затем по каплям добавляли 38 мл раствора ⁿBuLi (94.6 ммоль, 2.5 М в гексанах). Спустя 5 мин 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 NH₄Cl 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 соединения Синтеза B2.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 10.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).

Синтез В3. [2-Хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-триизопропилсилан.

Стадия А. (4-Бром-2-хлорфенокси)триизопропилсилан.

200 г 4-бром-2-хлорфенола (0.97 моль) и 126 мл TIPSCl (1.18 моль) растворяли в 1.6 л ДХМ. Добавляли 167 г имидазола (2.45 моль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в 1.5 л EtOAc. Смесь промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Загрязнение триизопропилсилилгидроксид удаляли с помощью дистилляции (120°C при 0.01 мм Hg). Остаток фильтровали через короткую набивку силикагеля, используя гексан, и концентрировали при пониженном давлении. Продукт (бесцветное масло) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.49 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 1.31 (sept, 3H), 1.14 (d, 18H).

МС (EI, 70 эВ) m/z (% относительная интенсивность, [ион]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1, [M⁺]).

Стадия В. (4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)триизопропилсилан.

76.0 мл сухого DIPa (0.54 моль) растворяли в 1.2 л сухого ТГФ в атмосфере аргона и при -78°C по каплям добавляли 51.2 мл раствора ⁿBuLi (0.512 моль, 10 М в гексанах). Смесь перемешивали в течение 45 мин при такой же температуре. Затем при -78°C по каплям добавляли 178 г (4-бром-2-хлорфенокси)триизопропилсилана (0.488 моль) и белую суспензию перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем при этой температуре добавляли 36.5 мл MeI (0.586 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи без дополнительного охлаждения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1.5 л EtOAc, промывали соляным раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт фильтровали через короткую набивку силикагеля, используя гексан в качестве элюента, и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.30 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (sept, 3H), 1.14 (d, 18H).

Стадия С. Соединение Синтеза В3.

178 г (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)триизопропилсилана (0.472 моль) растворяли в 1.4 л сухого ТГФ в атмосфере аргона и при -78°C по каплям добавляли 52 мл раствора ⁿBuLi (0.52 моль, 10 М в гексанах). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин. Затем добавляли 116 мл 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0.569 моль) и смеси давали нагреться до к.т. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1.5 л EtOAc, промывали соляным раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Загрязнение - 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан удаляли с помощью дистилляции (80°C при 0.01 мм Hg). Сырой продукт растирали в MeOH с получением соединения Синтеза В3 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.53 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.32 (m, 3H), 1.12 (d, 18H).

Синтез В4. 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 соединения Синтеза В2 (37.2 ммоль), 8.7 г 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (60.3 ммоль) и 15.8 г PPh₃ (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 до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и добавляли 100 мл Et₂O. Осажденные белые кристаллы отфильтровывали и промывали с помощью Et₂O. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя CHCl₃ и MeOH в качестве элюентов. Полученное в результате светло-коричневое масло кристаллизовали из гексана с получением соединения Синтеза В4 в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 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).

Синтез В5. 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 соединения Синтеза В2 (37.2 ммоль), 5.366 г N,N-диметилэтанолamina (60.3 ммоль) и 15.8 г PPh₃ (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 до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и добавляли 100 мл Et₂O. Осажденные белые кристаллы отфильтровывали и промывали с помощью Et₂O. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя CHCl₃ и MeOH в качестве элюентов. Полученное в результате светло-

коричневое масло кристаллизовали из гексана с получением соединения Синтеза В5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.56 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.29 (s, 12H).

Синтез В6. [4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-3-метилфенокси]триизопропилсилан.

Стадия А. 4-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-3-метилфенол.

4.675 г (4-гидрокси-2-метилфенил)бороновой кислоты (30.76 ммоль), 3.204 г неопентилгликоля (32.9 ммоль), Amberlyst 15H⁺ и 150 мл 2-Ме-ТГФ перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-3-метилфенола.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.64 (m, 1H), 6.60 (m, 2H), 5.23 (br s, 1H), 3.75 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.01 (s, 6H).

Стадия В. Соединение Синтеза В6.

30.76 ммоль 4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-3-метилфенола, 8.56 мл TIPSCl (40 ммоль) и 4.19 г имидазола (61.52 ммоль) растворяли в 100 мл ДХМ и перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Гидрохлорид имидазолия удаляли путем фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза В6.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.62 (d, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.11 (d, 18H), 1.03 (s, 6H).

Синтез В7. 2-(3-Бром-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

2.362 г 2,6-дибромтолуола (9.45 ммоль) растворяли в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере N_2 и смесь охлаждали до -78°C . Затем по каплям добавляли 5.2 мл $^n\text{BuLi}$ (2.0 М в пентане, 10.4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли 2.31 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (11.3 ммоль) и смеси давали нагреться до к.т. Смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь гасили водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза В7.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

Синтез С1. (2-Этоксипиримидин-4-ил)метанол.

Стадия А. 4-(Диметоксиметил)-2-этоксипиримидин.

1500 мг соединения Синтеза 8b (6.46 ммоль) растворяли в 60 мл этанола, затем добавляли 527 мг этилата натрия (7.75 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 4-(диметоксиметил)-2-этоксипиримидина.

МС (М+Н): 199.2.

Стадия В. Соединение Синтеза С1.

Используя Общую методику Va и 4-(диметоксиметил)-2-этоксипиримидин в качестве подходящего ацетала, получали соединение Синтеза С1.

МС (М+Н): 155.2.

Синтез С2. (1-Бутил-1H-пиразол-5-ил)метанол.

Используя Общую методику Vb и 1-бутилпиразол в качестве подходящего алкилпиразола, получали соединение Синтеза С2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.30 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

МС (М+Н): 155.2.

Синтез С3. [2-(2-Метоксифенил)пиримидин-4-ил]метанол.

Стадия А. 4-(Диметоксиметил)-2-(2-метоксифенил)пиримидин.

Используя Общую методику Vc и соль уксусной кислоты и 2-метоксибензамидина в качестве подходящей соли амидина, получали 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксифенил)пиримидин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.93 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (s, 6H).

Стадия В. Соединение Синтеза С3.

261 мг 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксифенил)пиримидина (1.0 ммоль) растворяли в 2 мл раствора HCl в диоксане (4 М раствор), затем добавляли 2 мл воды и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем по частям добавляли 320 мг NaOH (8.0 ммоль). Значение pH доводили до 8, используя 10% раствор K_2CO_3 , затем добавляли 76 мг борогидрида натрия (2.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Реакционную смесь разбавляли 5 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали

и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза С3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.84 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.75 (s, 3H).

Синтез С4. (1-трет-Бутил-1H-пиразол-5-ил)метанол.

Стадия А. 1-трет-Бутил-5-(диметоксиметил)-1H-пиразол.

Используя Общую методику Vd и гидрохлорид трет-бутилгидразина в качестве подходящего гидроклорида гидразина, получали 1-трет-бутил-5-(диметоксиметил)-1H-пиразол.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.34 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 1.57 (s, 9H).

Примечание: также получали 1-трет-бутил-3-(диметоксиметил)-1H-пиразол.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.75 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

Стадия В. Соединение Синтеза С4.

Используя Общую методику Ve и 1-трет-бутил-5-(диметоксиметил)-1H-пиразол в качестве подходящего ацетата, получали соединение Синтеза С4.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.27 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 1.56 (s, 9H).

Синтез С5. [2-(2-Метоксиэтил)пиримидин-4-ил]метанол.

Стадия А. 4-(Диметоксиметил)-2-(2-метоксиэтил)пиримидин.

Используя Общую методику Vc и гидрохлорид 3-метоксипропанамидина в качестве подходящего гидрохлорида амидина, получали 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксиэтил)пиримидин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.78 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (t, 2H).

Примечание: также получали 2-[4-(диметоксиметил)пиримидин-2-ил]-N,N-диметилэтанамин. МС (М+Н): 226.2.

Стадия В. Соединение Синтеза С5.

Используя Общую методику Va и 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксиэтил)пиримидин в качестве подходящего ацетата, получали соединение Синтеза С5.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (t, 2H).

Синтез С6. [1-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]метанол.

Стадия А. 5-(Диметоксиметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол.

Используя Общую методику Vd в отсутствие метилата натрия и используя этанол взамен метанола и 2,2,2-трифторэтилгидразин (70% мас./мас. в воде) в качестве подходящего гидразина, получали 5-(диметоксиметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 6.83 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.40 (d, 6H), 2.88 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

Стадия В. Соединение Синтеза С6.

Используя Общую методику Ve и 5-(диметоксиметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол в качестве подходящего ацетата, получали соединение Синтеза С6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.48 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.46 (t, 1H), 5.08 (q, 2H), 4.56 (d, 2H).

Синтез С7. (2-(Морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил)метанол.

Стадия А. 4-[4-(Диметоксиметил)пиримидин-2-ил]морфолин.

25.0 г соединения Синтеза 8b (107.6 ммоль) растворяли в 161 мл морфолина и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 4-[4-(диметоксиметил)пиримидин-2-ил]морфолина.

Стадия В. Соединение Синтеза С7.

Используя Общую методику Va и 4-[4-(диметоксиметил)пиримидин-2-ил]морфолин в качестве подходящего ацетата, получали соединение Синтеза С7.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.35 (d, 1H), 6.75 (dm, 1H), 5.431 (t, 1H), 4.36 (dm, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.63 (m, 4H).

Синтез С8. [2-(2,2,2-Трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метанол.

Стадия А. 4-(Диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин.

5.00 г соединения Синтеза 8b (21.5 ммоль) растворяли в 54 мл сухого ацетонитрила, затем добавляли 5.95 г K₂CO₃ (43.1 ммоль) и 3.24 г 2,2,2-трифторэтанола (32.3 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, твердое вещество промывали с помощью EtOAc, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 4-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидина.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.74 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.05 (q, 2H), 3.34 (s, 6H).

Стадия В. Соединение Синтеза С8.

Используя Общую методику Va и 4-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидина в качестве подходящего ацетала, получали соединение Синтеза С8.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.69 (t, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.51 (d, 2H).

Синтез С9. [2-(2-Фторфенил)пиримидин-4-ил]метанол.

Стадия А. 2-Фтор-N'-гидроксibenзамидин.

Смесь 11.48 г гидрохлорида гидроксиламина (165 ммоль), 13.87 г NaHCO_3 (165 ммоль) и 120 мл MeOH перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли 10 г 2-фторбензонитрила (82.6 ммоль) и смесь перемешивали при 75°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Растворитель частично упаривали при пониженном давлении, остаток фильтровали, промывали MeOH . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-N'-гидроксibenзамидина.

Стадия В. 2-Фторбензамидин.

12.67 г 2-фтор-N'-гидроксibenзамидина (81.55 ммоль) при 0°C растворяли в 300 мл AcOH и добавляли 9.24 мл As_2O (97.86 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем добавляли 630 мг 10% Pd/C и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (4 бар) до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ацетата 2-фторбензамидина.

МС (М (свободное основание)+Н): 139.4.

Стадия С. 4-(Диметоксиметил)-2-(2-фторфенил)пиримидин.

Используя Общую методику Vc и 2-фторбензамидин в качестве подходящего амидина, получали 4-(диметоксиметил)-2-(2-фторфенил)пиримидин.

МС (М+Н): 249.2.

Стадия D. Соединение Синтеза С9.

Используя Общую методику Va и 4-(диметоксиметил)-2-(2-фторфенил)пиримидин в качестве подходящего ацетала, получали соединение Синтеза С9.

МС (М+Н): 205.2.

Синтез C10. [2-[2-(2-Метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метанол.

Стадия А. N'-Гидрокси-2-метоксиэтоксibenзамидин.

2 экв. гидрохлорида гидроксиламина растворяли в MeOH (1 мл/ммоль), затем добавляли 2 экв. NaHCO_3 . Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, затем добавляли 1 экв. 2-метоксиэтоксibenзонитрила и смесь перемешивали при нагревании в колбе с обратным холодильником до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. MeOH частично упаривали, остаток фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный N'-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)бензамидин использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9.48 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (td, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

МС (М+Н): 211.2.

Стадия В. 2-Метоксиэтоксibenзамидин.

8.22 г N'-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)бензамидина (39.1 ммоль) при 0°C растворяли в 80 мл AcOH , затем по каплям добавляли 4.43 мл As_2O (46.92 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Добавляли 575 мг 10% Pd/C и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (4 бар) до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ацетата 2-(2-метоксиэтокси)бензамидина.

МС (М+Н): 195.2.

Стадия С. 4-(Диметоксиметил)-2-[2-метоксиэтоксифенил]пиримидин.

Используя Общую методику Vc и ацетат 2-(2-метоксиэтокси)бензамидина в качестве подходящей соли амидина, получали 4-(диметоксиметил)-2-[2-метоксиэтоксифенил]пиримидин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.92 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.20 (s, 3H).

МС (М+Н): 305.0.

Стадия D. Соединение Синтеза C10.

Используя Общую методику Va и 4-(диметоксиметил)-2-[2-метоксиэтоксифенил]пиримидин в качестве подходящего ацетала, получали соединение Синтеза C10.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.84 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (td, 1H), 5.64 (t, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.21 (s, 3H).

МС (М+Н): 261.0.

Пример 1. N-[(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]-2-метокси-D-фенилаланин и

Пример 2. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7a в качестве подходящего фенольного производного и метанол в качестве подходящего спирта и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, Пример 1, получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₆H₃₇ClFN₅O₄S: 689.2240, найдено: 345.6182 (M+2H).

Пример 2 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₆H₃₇ClFN₅O₄S: 689.2240, найдено: 345.6185 (M+2H).

Пример 3. N-[(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]-2-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7ad2 в качестве подходящего фенольного производного и (2-метилпиразол-3-ил)метанол в качестве подходящего спирта и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 3.

МСВР: рассчитано для C₄₀H₄₁ClFN₇O₄S: 769.2613, найдено: 385.6378 (M+2H).

Пример 4. N-[(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]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]-D-фенилаланин и

Пример 5. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7a в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C1 в качестве подходящего спирта и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов, причем Пример 4 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₄₂H₄₃ClFN₇O₅S: 811.2719, найдено: 406.6417 (M+2H).

Пример 5 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₄₂H₄₃ClFN₇O₅S: 811.2719, найдено: 406.6436 (M+2H).

Пример 6. 2-[(1-Бутил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-N-[(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]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7ad2 в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C2 в качестве подходящего спирта и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 6.

МСВР: рассчитано для C₄₃H₄₇ClFN₇O₄S: 811.3082, найдено: 406.6616 (M+2H).

Пример 7. N-[(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]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-1)-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7ad2 в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C3 в качестве подходящего спирта и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 7.

МСВР: рассчитано для C₄₇H₄₅ClFN₇O₅S: 873.2875, найдено: 437.6498 (M+2H).

Пример 8. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-1)фенилаланин и

Пример 9. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-1)фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4b в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-метоксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 8 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₄H₃₆ClN₅O₅S: 661.2126, найдено: 662.2203 (M+H).

Пример 9 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₄H₃₆ClN₅O₅S: 661.2126, найдено: 662.2203 (M+H).

Пример 10. 2-Хлор-N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 1.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4b в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-хлорфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 10 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₃Cl₂N₅O₄S: 665.1630, найдено: 666.1670 (M+H).

Пример 11. 2-Карбамоил-N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Стадия А. 5-[3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-4-фтор-6-(2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Смесь 150 мг соединения Синтеза 4b (0.3 ммоль) и 380 мг фторида серебра (3.0 ммоль) в 6 мл толуола нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и неорганические компоненты отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В. Пример 11.

Смесь 316 мг 5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-4-фтор-6-(2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидина (0.65 ммоль), 271 мг (2R)-2-амино-3-(2-карбамоилфенил)пропановой кислоты (1.30 ммоль) и 424 мг Cs_2CO_3 (1.30 ммоль) в 6 мл ДМСО перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой, значение pH доводили до 5, используя 1 М раствор HCl, и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Диастереоизомер, элюирующийся раньше, собирали в качестве Примера 11.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 674.2078, найдено: 675.2146 (M+H).

Пример 12. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(пиридин-2-илметокси)-1)фенилаланин и

Пример 13. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(пиридин-2-илметокси)-1)фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4b в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A5 в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 12 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 738.2391, найдено: 370.1269 (M+2H).

Пример 13 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 738.2391, найдено: 370.1263 (M+2H).

Пример 14. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-гидрокси-1)фенилаланин.

Стадия А. (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4a в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью ЖХГВ хроматографии. (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МС (M+H): 708.0.

Стадия В. Пример 14.

Используя Общую методику IIb и (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного сложного эфира бороновой кислоты, получали Пример 14.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 665.1875, найдено: 333.6012 (M+2H).

Пример 15. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-1)фенилаланин и

Пример 16. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-1)фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4c в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-метоксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 15 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 679.2031, найдено: 680.2100 (M+H).

Пример 16 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 679.2031, найдено: 680.2092 (M+H).

Пример 17. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)-D-фенилаланин.

Стадия А. Этил (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

876 мг (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты (1.24 ммоль) растворяли в 5 мл эта-

нола, затем добавляли 0.05 мл концентрированной серной кислоты и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой, pH доводили до 5, используя 1 М раствор NaHCO₃, и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением этил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропаноата.

МС (М+Н): 736.1.

Стадия В. Этил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропаноат.

648 мг этил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (0.88 ммоль) растворяли в 10 мл ДМФА, затем при к.т. добавляли 415 мг K₂CO₃ (3.00 ммоль) и 348 мг 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (1.50 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и метанол в качестве элюентов с получением этил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропаноата. МС (М+Н): 818.1.

Стадия С. Пример 17.

Этил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропаноат гидролизуют в соответствии с Общей методикой VII с получением (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропановой кислоты. Это соединение использовали в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и превращали в Пример 17 в соответствии с Общей методикой IIIb, используя 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты.

МСВР: рассчитано для C₃₅H₃₄ClF₄N₅O₅S: 747.1905, найдено: 374.6006 (М+2Н).

Пример 18. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(пиридин-2-илметокси)-1-фенилаланин и

Пример 19. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(пиридин-2-илметокси)-1-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза А5 в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 18 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₉H₃₈ClFN₆O₅S: 756.2296, найдено: 379.1230 (М+2Н).

Пример 19 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₉H₃₈ClFN₆O₅S: 756.2296, найдено: 379.1230 (М+2Н).

Пример 20. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)метокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику IIIb и соединение Синтеза 5b в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали Пример 20.

МСВР: рассчитано для C₃₈H₃₉ClFN₇O₅S: 759.2406, найдено: 380.6271 (М+2Н).

Пример 21. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-этил-1Н-пирозол-5-ил)метокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику IIIb и соединение Синтеза 5с в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали Пример 21.

МСВР: рассчитано для C₃₉H₄₁ClFN₇O₅S: 773.2562, найдено: 387.6358 (М+2Н).

Пример 22. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]-D-фенилаланин

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза А2 в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 22 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₄₀H₄₁ClFN₇O₆S: 801.2512, найдено: 401.6326 (М+2Н).

Пример 23. 2-[(1-Бутил-1Н-пиразол-5-ил)метокси]-N-[(5R_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 24. 2-[(1-Бутил-1Н-пиразол-5-ил)метокси]-N-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза А3 в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 23 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₄₁H₄₅ClFN₇O₅S: 801.2875, найдено: 401.6502 (M+2H).

Пример 24 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₄₁H₄₅ClFN₇O₅S: 801.2875, найдено: 401.6505 (M+2H).

Пример 25. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-1)-фенилаланин и

Пример 26. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-1)-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4с в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза А8 в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 25 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₄₀H₃₈ClF₄N₇O₆S: 855.2228, найдено: 428.6181 (M+2H).

Пример 26 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₄₀H₃₈ClF₄N₇O₆S: 855.2228, найдено: 428.6193 (M+2H).

Пример 27. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-1)-фенилаланин.

Стадия А. Этил (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

0.97 г Примера 14 (1.46 ммоль) растворяли в 15 мл раствора HCl (1.25 M раствор в EtOH) и перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением этил (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноата.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.48 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.01 (td, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.56 (t, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.56 (br, 4H), 2.36 (dd, 1H), 2.32 (br, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

МС (M+H): 694.2.

Стадия В. Пример 27.

Используя Общую методику VI и этил (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза С3 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 27.

МСВР: рассчитано для C₄₅H₄₃ClFN₇O₆S: 863.2668, найдено: 432.6414 (M+2H).

Пример 28. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-гидрокси-D-фенилаланин.

Стадия А. 2-[2-Хлор-4-[4-хлор-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]-N,N-диметилэтанамин.

Используя Общую методику IIIb и соединение Синтеза 4е в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(5-фтор-2-фурил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали 2-[2-хлор-4-[4-хлор-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]-N,N-диметилэтанамин.

Стадия В. Пример 28.

Используя Общую методику Ib и 2-[2-хлор-4-[4-хлор-6-(5-фтор-2-фурил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]-N,N-диметилэтанамин в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-гидрокси-D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 28 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₀H₂₈ClFN₄O₅S: 610.1453, найдено: 611.1503 (M+H).

Пример 29. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин и

Пример 30. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-1)аланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4g в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 29 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₃ClN₆O₃S₂: 648.1744, найдено: 649.1811 (M+H).

Пример 30 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₃ClN₆O₃S₂: 648.1744, найдено: 649.1816 (M+H).

Пример 31. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-циклогексил-D-аланин и

Пример 32. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-циклогексил-D-аланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4g в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-циклогексилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 31 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₄₀ClN₅O₃S₂: 653.2261, найдено: 327.6194 (M+2H).

Пример 32 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₄₀ClN₅O₃S₂: 653.2261, найдено: 327.6195 (M+2H).

Пример 33N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-фтор-D-фенилаланин и

Пример 34. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-фтор-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4g в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-фторфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 33 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₃ClFN₅O₃S₂: 665.1697, найдено: 666.1776 (M+H).

Пример 34 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₃ClFN₅O₃S₂: 665.1697, найдено: 666.1776 (M+H).

Пример 35. N-[(5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин и

Пример 36. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4h в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 35 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₀ClN₅O₄S₂: 635.1428, найдено: 636.1499 (M+H).

Пример 36 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₀ClN₅O₄S₂: 635.1428, найдено: 636.1508 (M+H).

Пример 37. 2-(Аминометил)-N-[(5R_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 38. 2-(Аминометил)-N-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-6-(тиофен-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4h в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-[2-(аминометил)фенил]пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 37 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₄ClN₅O₄S₂: 663.1741, найдено: 664.1808 (M+H).

Пример 38 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₄ClN₅O₄S₂: 663.1741, найдено: 664.1825 (M+H).

Пример 39. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и метанол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 39.

МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{36}ClN_5O_4S$: 633.2176, найдено: 317.6163 (M+2H).

Пример 40. 2-[(1-трет-Бутил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-N-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C4 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 40.

МСВР: рассчитано для $C_{40}H_{46}ClN_7O_4S$: 755.3021 найдено: 378.6573 (M+2H).

Пример 41. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C5 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 41.

МСВР: рассчитано для $C_{40}H_{44}ClN_7O_5S$: 769.2813, найдено: 385.6476 (M+2H).

Пример 42. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C6 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 42.

МСВР: рассчитано для $C_{38}H_{39}ClF_3N_7O_4S$: 781.2425, найдено: 391.6300 (M+2H).

Пример 43. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(морфолин-4-ил) пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C7 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 43.

МСВР: рассчитано для $C_{41}H_{45}ClN_8O_5S$: 796.2922, найдено: 399.1546 (M+2H).

Пример 44. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-1-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C8 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 44.

МСВР: рассчитано для $C_{39}H_{39}ClF_3N_7O_5S$: 809.2374, найдено: 405.6262 (M+2H).

Пример 45. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7b в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C3 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 45.

МСВР: рассчитано для $C_{44}H_{44}ClN_7O_5S$: 817.2813, найдено: 409.6494 (M+2H).

Пример 46. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7c в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C6 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 46.

МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{34}ClF_3N_6O_4S$: 726.2003, найдено: 727.2092 (M+H).

Пример 47. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7c в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C7 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 47.

МСВР: рассчитано для $C_{38}H_{40}ClN_7O_5S$: 741.2500, найдено: 371.6331 (M+2H).

Пример 48. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7c в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза C8 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя

гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей Методикой VII получали Пример 48.

МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{34}ClF_3N_6O_5S$: 754.1952, найдено: 755.1971 (M+H).

Пример 49. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7с в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза С3 в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 49.

МСВР: рассчитано для $C_{41}H_{39}ClN_6O_5S$: 762.2391, найдено: 371.6323 (M+2H).

Пример 50. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси}-1)фенилаланин.

Стадия А. Этил (2R)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7d в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза С9 в качестве подходящего спиртового производного, получали этил (27?)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.84 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (td, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 8H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.29-5.15 (m, 3H), 4.16 (q, 2H), 3.63 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 1.19 (t, 3H).

Стадия В. Этил (2R)-2-[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

1 экв. этил (2R)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата и 1.2 экв. соединения Синтеза В5 растворяли в диоксане (5 мл/ммоль), затем добавляли 5 мол.% AtaPhos, 3 экв. Cs₂CO₃ и воду (5 мл/ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали соляным раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением этил (2R)-2-[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата в виде смеси диастереоизомеров.

МС (M+H): 834.6.

Стадия С. Пример 50.

Используя Общую методику VII и этил (2R)-2-[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат в качестве подходящего сложноефирного производного, Пример 50 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{43}H_{37}ClF_2N_6O_4S$: 806.2254, найдено: 807.2343 (M+H).

Пример 51. N-[(5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Стадия А. Этил (2R)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7d в качестве подходящего фенольного производного и соединение Синтеза С10 в качестве подходящего спиртового производного, получали этил (2R)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.80 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.46-7.23 (m, 7H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 5.19 (dd, 2H), 4.18-4.11 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.19 (t, 3H).

Стадия В. Этил (2R)-2-[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

1 экв. этил (2R)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата и 1.2 экв. соединения Синтеза В5 растворяли в диоксане (5 мл/ммоль), затем добавляли 5 мол.% AtaPhos, 3 экв. Cs₂CO₃ и воду (5 мл/ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали соляным раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением

нием этил (2R)-2-[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]-пропаноата в виде смеси диастереоизомеров.

МС (М+Н): 890.6.

Стадия С. Пример 51.

Используя Общую методику VII и этил (2R)-2-[[5-[3-хлор-4-(2-диметиламиноэтилокси)-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-[2-[[2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат в качестве подходящего сложноэфирного производного, Пример 51 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862.2716, найдено: 432.1442 (М+2Н).

Пример 52. N-[(5R_a)-5-(3,5-Дихлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 53. N-[(5S_a)-5-(3,5-Дихлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VII и соединение Синтеза 7f в качестве подходящего сложноэфирного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 52 получали в виде диастереомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_3S$: 501.0681, найдено: 502.0755 (М+Н).

Пример 53 получали в виде диастереомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_3S$: 501.0681, найдено: 502.0772 (М+Н).

Пример 54. N-((5S_a)-5-{3,5-Дихлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 55. N-((5R_a)-5-{3,5-Дихлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7f в качестве подходящего фенольного производного и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, Пример 54 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}Cl_2N_5O_3S$: 627.1838, найдено: 628.1935 (М+Н).

Пример 55 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}Cl_2N_5O_3S$: 627.1838, найдено: 628.1932 (М+Н).

Пример 56. N-{(5S_a)-5-[3-Хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-2-метилфенил]-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7gd1 в качестве подходящего фенольного производного и 10 экв. этиленгликоля в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 56.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{26}ClN_3O_4S$: 511.1333, найдено: 512.1390 (М+Н).

Пример 57. N-{(5S_a)-5-[4-(Карбоксиметокси)-3-хлор-2-метилфенил]-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и Синтез 7gd1 в качестве подходящего фенольного производного и 2-гидрокси-N,N-диметилацетамид в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 57.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{24}ClN_3O_5S$: 525.1125, найдено: 526.1217 (М+Н).

Пример 58. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-L-фенилаланин и

Пример 59. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-L-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7g в качестве подходящего фенольного производного и 2-(диметиламино)этанол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 58 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$: 538.1805, найдено: 539.1869 (М+Н).

Пример 59 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$: 538.1805, найдено: 539.1866 (М+Н).

Пример 60. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-4-[3-(диметиламино)пропокси]-2-метилфенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7gd1 в качестве подходящего фенольного

производного и 3-(диметиламино)пропанол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 60.

МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$: 552.1962, найдено: 553.2036 (M+H).

Пример 61. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7gd1 в качестве подходящего фенольного производного и 2-морфолиноэтанол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 61.

МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{33}ClN_4O_4S$: 580.1911, найдено: 581.1981 (M+H).

Пример 62. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 63. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7g в качестве подходящего фенольного производного и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, Пример 62 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$: 593.2227, найдено: 594.2313 (M+H).

Пример 63 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$: 593.2227, найдено: 594.2304 (M+H).

Пример 64. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]фенил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VI и соединение Синтеза 7gd1 в качестве подходящего фенольного производного и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол в качестве подходящего спиртового производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали Пример 64.

МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{38}ClN_5O_3S$: 607.2384, найдено: 608.2444 (M+H).

Пример 65. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-[5-(метоксикарбонил)-4-метилфуран-2-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метокси-D-фенилаланин и

Пример 66. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-[5-(метоксикарбонил)-4-метилфуран-2-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метокси-D-фенилаланин.

Стадия А. [4-Хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]триметилстаннан.

1.97 г 4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидина (4.50 ммоль, из Стадии А Синтеза 4a) растворяли в 40 мл сухого ТГФ в атмосфере N₂ и смесь охлаждали до -78°C. Затем добавляли 4.5 мл LDA (9 ммоль, 2 М раствор в гептане, ТГФ и этилбензоле) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли 13.5 мл раствора Me₃SnCl (13.5 ммоль, 1 М в гексане) и смеси давали нагреться до к.т. Смесь затем разбавляли конц. раствором NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в 60 мл EtOAc и добавляли 40 мл насыщенного раствора NaF и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем смесь фильтровали, фазы фильтрата разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением [4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]триметилстаннана.

МСВР: рассчитано для $C_{23}H_{30}N_4OSCl_2Sn$: 600.0539, найдено: 601.0584 (M+H).

Стадия В. Метил 5-[4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3-метилфуран-2-карбоксилат.

900 мг [4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]триметилстаннана (1.50 ммоль), 657 мг метил 5-бром-3-метилфуран-2-карбоксилата (3 ммоль), 29 мг CuI (0.15 ммоль), 29 мг Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.075 ммоль), 46 мг Ph₃As (0.15 ммоль) и 2 мл NMP перемешивали при 100°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaF. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и MeOH в качестве элюентов с получением метил 5-[4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3-метилфуран-2-карбоксилата.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{28}Cl_2N_4O_4S$: 574.1208, найдено: 575.1263 (M+H).

Стадия С. Пример 65.

Используя Общую методику Ib и метил 5-[4-хлор-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]-3-метилфуран-2-карбоксилат в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-метоксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, Пример 65 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733.23369, найдено: 367.6263 (M+2H).

Пример 66 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733.23369, найдено: 367.6223 (M+2H).

Пример 67. N-[6-Этил-5-(3-гидрокси-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Id и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, Пример 67 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{23}N_3O_3S$: 433.1460, найдено: 434.1545 и 434.1535 (M+H).

Пример 68. N-[6-Этил-5-(3-фтор-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (3-фтор-2-метилфенил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, Пример 68 получали в виде смеси диастереомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$: 435.1417, найдено: 436.1489 и 436.1484 (M+H).

Пример 69. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(3-фтор-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 70. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(3-фтор-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Диастереоизомеры Примера 68 разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 69 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$: 435.1417, найдено: 436.1481 (M+H).

Пример 70 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$: 435.1417, найдено: 436.1498 (M+H).

Пример 71. N-[6-Этил-5-(1H-индол-7-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 1 и

Пример 72. N-[6-Этил-5-(1H-индол-7-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 71 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}N_4O_2S$: 442.1463, найдено: 443.1540 (M+H).

Пример 72 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}N_4O_2S$: 442.1463, найдено: 443.1537 (M+H).

Пример 73. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 74. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Диастереоизомеры соединения Синтеза 7h разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 73 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}N_4O_2S$: 442.1463, найдено: 443.1529 (M+H).

Пример 74 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}N_4O_2S$: 442.1463, найдено: 443.1538 (M+H).

Пример 75. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(3-метокси-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 76. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(3-метокси-2-метилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Pb и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-(3-метокси-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, используя смесь ДМЕ:вода 5:1 взамен 2-Ме-ТГФ, и разделяя диастереоизомеры с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов, Пример 75 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{25}N_3O_3S$: 447.1617, найдено: 448.1701 (M+H).

Пример 76 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{25}N_3O_3S$: 447.1617, найдено: 448.1672 (M+H).

- Пример 77. N-[(5R_a)-5-(2-Хлор-3-метилпиридин-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и
- Пример 78. N-[(5S_a)-5-(2-Хлор-3-метилпиридин-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин в качестве подходящего производного бороновой кислоты, используя смесь ДМЕ:вода 5:1 взамен 2-Ме-ТГФ, и разделяя диастереоизомеры с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов, получали Пример 77 в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₃H₂₁ClN₄O₂S: 452.1074, найдено: 453.1158 (M+H).

Пример 78 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₃H₂₁ClN₄O₂S: 452.1074, найдено: 453.1165 (M+H).

Пример 79. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-нафтил)-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Смесь очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов, получая Пример 79 в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для C₂₇H₂₃N₃O₂S: 453.1511, найдено: 454.1580 и 454.1580 (M+H).

Пример 80. N-[6-Этил-5-(хинолин-5-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику IIa и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолон в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Смесь очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 80 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₂N₄O₂S: 454.1463, найдено: 455.1554 и 455.1518 (M+H).

Пример 81. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(изохинолин-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 82. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(изохинолин-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Стадия А. 4-Хлор-6-этил-5-(4-изохинолил)тиено[2,3-d]пиримидин.

Используя Общую методику IIc и соединение Синтеза 2a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидин и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали 4-хлор-6-этил-5-(4-изохинолил)тиено[2,3-d]пиримидин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.46 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 1.14 (t, 3H).

МСВР: рассчитано для C₁₇H₁₂ClN₃S: 325.0440; найдено: 326.0502 (M+H).

Стадия В. N-[6-Этил-5-(изохинолин-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia, продукт Стадии А в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, N-[6-этил-5-(изохинолин-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин получали в виде смеси диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя воду и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 81 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₂N₄O₂S: 454.1463, найдено: 455.1526 (M+H).

Пример 82 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₂N₄O₂S: 454.1463, найдено: 455.1538 (M+H).

Пример 83. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(1-метил-1H-индол-7-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 84. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(1-метил-1H-индол-7-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику IIb и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 83 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₄N₄O₂S: 456.1620, найдено: 457.1671 (M+H).

Пример 84 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₂N₄O₂S: 456.1620, найдено: 457.1701 (M+H).

- Пример 85. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(3-метил-1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и
- Пример 86. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(3-метил-1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Пс и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₄N₄O₂S: 456.1620, найдено: 457.1691 (M+H).

Пример 86 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₄N₄O₂S: 456.1620, найдено: 457.1688 (M+H).

Пример 87. N-[6-Этил-5-(1-метил-1H-индазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол в качестве подходящего производного бороновой кислоты, Пример 87 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₃N₅O₂S: 457.1572, найдено: 458.1646 и 458.1648 (M+H).

Пример 88. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(1-метил-1H-индазол-7-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 89. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(1-метил-1H-индазол-7-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (1-метилиндазол-7-ил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали Пример 88 в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₃N₅O₂S: 457.1572, найдено: 458.1641 (M+H).

Пример 89 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₃N₅O₂S: 457.1572, найдено: 458.1634 (M+H).

Пример 90. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 91. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

500 мг соединения Синтеза 7е (1.12 ммоль) и 157 мг NCS (1.173 ммоль) растворяли в 30 мл ТГФ и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением метил 2-[[5-(3-хлор-4-гидрокси-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-фенилпропаноата в виде смеси диастереоизомеров (наряду с другими региоизомерами). Сырую смесь гидролизovali в соответствии с Общей методикой VII. Диастереоизомеры очищали и разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 90 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1153 (M+H).

Пример 91 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1143 (M+H).

Пример 92. N-[(5R_a)-5-(2,3-Дихлорфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 93. N-[(5S_a)-5-(2,3-Дихлорфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2,3-дихлорфенил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты и используя Xantphos взамен ¹⁰BuPAd₂, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 92 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₃H₁₉Cl₂N₃O₂S: 471.0575, найдено: 472.0667 (M+H).

Пример 93 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₃H₁₉Cl₂N₃O₂S: 471.0575, найдено: 472.0654 (M+H).

Пример 94. N-[(5R_a)-5-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 95. N-[(5S_a)-5-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Пб и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (3,4-дихлор-2-метилфенил)бороновую кислоту в качестве подходя-

шего производного бороновой кислоты и используя Xantphos в качестве лиганда взамен Q-Phos и смесь DME:вода 4:1 взамен 2-Ме-ТГФ, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 94 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_2S$: 485.0731, найдено: 486.0816 (M+H).

Пример 95 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_2S$: 485.0731, найдено: 486.0797 (M+H).

Пример 96. N-[(5R_a)-5-(3-Бром-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 97. N-[(5S_a)-5-(3-Бром-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза В7 в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 96 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}BrN_3O_2S$: 495.0616, найдено: 496.0673 (M+H).

Пример 97 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}BrN_3O_2S$: 495.0616, найдено: 496.0687 (M+H).

Пример 98. N-[6-Этил-5-(1H-индазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Па и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 1H-индазол-4-илбороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты и затем осуществляя очистку сырого продукта с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 98 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}N_5O_2S$: 443.1416, найдено: 444.1485 и 444.1481 (M+H).

Пример 99. N-[6-Этил-5-(хинолин-8-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Pd и соединение Синтеза 3а в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и 8-хинолилбороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты,

Пример 99 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{28}N_4O_2S$: 454.1463, найдено: 455.1558 (M+H).

Пример 100. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 101. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Путем разделения диастереоизомеров Примера 79 с использованием препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов, получали Пример 100 в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_2S$: 453.1511, найдено: 454.1596 (M+H).

Пример 101 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_2S$: 453.1511, найдено: 454.1577 (M+H).

Пример 102. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 103. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4w в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали Пример 102 в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{21}N_3O_2S$: 451.1354, найдено: 452.1411 (M+H).

Пример 103 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{21}N_3O_2S$: 451.1354, найдено: 452.1412 (M+H).

Пример 104. N-[(5S_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-((1Z)-проп-1-ен-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 105. N-[(5R_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-((1Z)-проп-1-ен-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4x в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 104 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465.1511, найдено: 466.1577 (M+H).

Пример 104 также содержит 55% Примера 108.

Пример 105 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465.1511, найдено: 466.1578 (M+H).

Пример 105 также содержит 55% Пример 109.

Пример 106. N-[(5S_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 107. N-[(5R_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4у в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 106 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465.1511, найдено: 466.1581 (M+H).

Пример 107 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465.1511, найдено: 466.1597 (M+H).

Пример 108. N-{(5S_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}-D-фенилаланин и

Пример 109. N-{(5R_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4z в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 108 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465.1511, найдено: 466.1593 (M+H).

Пример 109 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{23}N_3O_2S$: 465.1511, найдено: 466.1581 (M+H).

Пример 110. N-[5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-(1H-пиразол-1-ил)аланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и гидрохлорид метил 2-амино-3-пиразол-1-илпропаноата в качестве подходящего аминокислотного производного и затем выполняя гидролиз образовавшегося промежуточного соединения в соответствии с Общей методикой VII, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов, и Пример 110 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{21}H_{20}ClN_5O_2S$: 441.1026, найдено: 442.1120 и 442.1123 (M+H).

Пример 111. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-циклопентил-D-аланин и

Пример 112. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-циклопентил-D-аланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-циклопентилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 111 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{23}H_{26}ClN_3O_2S$: 443.1434, найдено: 444.1519 (M+H).

Пример 112 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{23}H_{26}ClN_3O_2S$: 443.1434, найдено: 444.1518 (M+H).

Пример 113. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 114. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Pa и соединение Синтеза 3a в качестве подходящего 5-йодтиено[2,3-d]пиримидинового производного и (3-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 113 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$: 451.1121, найдено: 452.1192 (M+H).

Пример 114 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$: 451.1121, найдено: 452.1174 (M+H).

Пример 115. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-L-фенилаланин и

Пример 116. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-L-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и Z-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 115 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₂S: 451.1121, найдено: 452.1207 (M+H).

Пример 116 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₂S: 451.1121, найдено: 452.1183 (M+H).

Пример 117. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-циклогексил-1)аланин и

Пример 118. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-циклогексил-D-аланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-циклогексилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 117 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₈ClN₃O₂S: 457.1591, найдено: 458.1672 (M+H).

Пример 118 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₈ClN₃O₂S: 457.1591, найдено: 458.1663 (M+H).

Пример 119. N-[5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-альфа-метил-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 119 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465.1278, найдено: 466.1372 и 466.1356 (M+H).

Пример 120. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-гидрокси-D-фенилаланин и

Пример 121. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-гидрокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib, соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 120 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1135 (M+H).

Пример 121 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1162 (M+H).

Пример 122. (βS)-N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-бета-гидрокси-D-фенилаланин и

Пример 123. (βS)-N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-бета-гидрокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R,3S)-3-фенилсерин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 122 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1151 (M+H).

Пример 123 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1133 (M+H).

Пример 124. (βR)-N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-β-гидрокси-L-фенилаланин и

Пример 125. (βR)-N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-β-гидрокси-L-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2S,3R)-2-амино-3-гидрокси-3-фенилпропионовую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 124 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1144 (M+H).

Пример 125 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₂ClN₃O₃S: 467.1070, найдено: 468.1153 (M+H).

Пример 126. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-циано-D-фенилаланин и

Пример 127. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-циано-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-цианофенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 126 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476.1074, найдено: 477.1129 (M+H).

Пример 127 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476.1074, найдено: 477.1134 (M+H).

Пример 128. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин и

Пример 129. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-метоксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 128 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₃S: 481.1227, найдено: 482.1320 (M+H).

Пример 129 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₃S: 481.1227, найдено: 482.1319 (M+H).

Пример 130. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2,6-дифтор-D-фенилаланин и

Пример 131. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2,6-дифтор-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2,6-дифторфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 130 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₀ClF₂N₃O₂S: 487.0933, найдено: 488.1009 (M+H).

Пример 131 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₀ClF₂N₃O₂S: 487.0933, найдено: 488.1020 (M+H).

Пример 132. (2R)-2-{[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}-3-(1H-индол-4-ил)пропановая кислота и

Пример 133. (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}-3-(1H-индол-4-ил)пропановая кислота.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(1H-индол-4-ил)пропановой кислоты в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 132 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{23}ClN_4O_2S$: 490.1230, найдено: 491.1289 (M+H).

Пример 133 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{23}ClN_4O_2S$: 490.1230, найдено: 491.1309 (M+H).

Пример 134. 2-Карбамоил-N-[(5S_a)-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-карбамоилфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 134 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{23}ClN_4O_3S$: 494.1179, найдено: 495.1255 (M+H).

Пример 135. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-нитро-D-фенилаланин и

Пример 136. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-нитро-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-нитрофенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 135 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}ClN_4O_4S$: 496.0972, найдено: 497.1026 (M+H).

Пример 136 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}ClN_4O_4S$: 496.0972, найдено: 497.1045 (M+H).

Пример 137. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)-D-фенилаланин и

Пример 138. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 137 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2S$: 519.0995, найдено: 520.1068 (M+H).

Пример 138 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2S$: 519.0995, найдено: 520.1047 (M+H).

Пример 139. 2-Бром-N-[(5R_a)-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 140. 2-Бром-N-[(5S_a)-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-[2-бромфенил]пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 139 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}ClBrN_3O_2S$: 529.0226, найдено: 530.0312 (M+H).

Пример 140 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}ClBrN_3O_2S$: 529.0226, найдено: 530.0294 (M+H).

Пример 141. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]-D-фенилаланин и

Пример 142. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A9 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 141 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{29}ClN_4O_4S$: 552.1598, найдено: 553.1694 (M+H).

Пример 142 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{29}ClN_4O_4S$: 552.1598, найдено: 553.1673 (M+H).

Пример 143. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(2-циклопентилэтокси)-D-фенилаланин и

Пример 144. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(2-циклопентилэтокси)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A10 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 143 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₄ClN₃O₃S: 563.2009, найдено: 564.2106 (M+H).

Пример 144 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₄ClN₃O₃S: 563.2009, найдено: 564.2101 (M+H).

Пример 145. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(2-фенилэтокси)-D-фенилаланин и

Пример 146. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(2-фенилэтокси)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A11 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов

Пример 145 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₀ClN₃O₃S: 571.1696, найдено: 572.1769 (M+H).

Пример 146 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₀ClN₃O₃S: 571.1696, найдено: 572.1763 (M+H).

Пример 147. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(3-фенилпропокси)-D-фенилаланин и

Пример 148. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-(3-фенилпропокси)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A12 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 147 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₂ClN₃O₃S: 585.1853, найдено: 586.1917 (M+H).

Пример 148 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₂ClN₃O₃S: 585.1853, найдено: 586.1906 (M+H).

Пример 149. 2-[(3-Хлорбензил)окси]-N-[(5R_a)-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 150. 2-[(3-Хлорбензил)окси]-N-[(5S_a)-5-(3-хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A13 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 149 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₂₇Cl₂N₃O₃S: 591.1150, найдено: 592.1211 (M+H).

Пример 150 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₂₇Cl₂N₃O₃S: 591.1150, найдено: 592.1234 (M+H).

Пример 151. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин и

Пример 152. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 151 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₃H₂₁ClN₄O₂S: 452.1074, найдено: 453.1146 (M+H).

Пример 152 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₃H₂₁ClN₄O₂S: 452.1074, найдено: 453.1135 (M+H).

Пример 153. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-D-фенилаланин и

Пример 154. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A14 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 153 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₆ClN₅O₃S: 593.2227, найдено: 594.2297 (M+H).

Пример 154 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₆ClN₅O₃S: 593.2227, найдено: 594.2289 (M+H).

Пример 155. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-D-фенилаланин и

Пример 156. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A15 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 155 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₈H₃₁ClN₄O₃S: 538.1805, найдено: 539.1890 (M+H).

Пример 156 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₈H₃₁ClN₄O₃S: 538.1805, найдено: 539.1887 (M+H).

Пример 157. N-[(R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[3-(диметиламино)пропокси]-D-фенилаланин и

Пример 158. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-[3-(диметиламино)пропокси]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и соединение Синтеза A16 в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 157 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₉H₃₃ClN₄O₃S: 552.1962, найдено: 553.2043 (M+H).

Пример 158 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₉H₃₃ClN₄O₃S: 552.1962, найдено: 553.2053 (M+H).

Пример 159. 3-Циклопропил-N-[6-этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-аланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-циклопропилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 159 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₃N₃O₂S: 417.1511, найдено: 418.1570 (M+H).

Пример 160. (2R)-{[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}(фенил)этановая кислота, диастереоизомер 1 и

Пример 161. (2R)-{[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}(фенил)этановая кислота, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-2-фенилуксусную кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 160 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₁N₃O₂S: 439.1354, найдено: 440.1428 (M+H).

Пример 161 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₁N₃O₂S: 439.1354, найдено: 440.1412 (M+H).

Пример 162. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-3-ил-D-аланин и

Пример 163. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-3-ил-D-аланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(3-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходя-

шего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 162 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 454.1463, найдено: 455.1520 (M+H).

Пример 163 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 454.1463, найдено: 455.1536 (M+H).

Пример 164. 3-Циклогексил-N-[6-этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-аланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-циклогексилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.02% водный раствор HCOOH и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 164 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 459.1980, найдено: 460.2042 (M+H).

Пример 165. 3-Циклогексил-N-[6-этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-аланин и

Пример 166. 3-Циклогексил-N-[6-этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-аланин.

Диастереоизомеры Примера 164 разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 165 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 459.1980, найдено: 460.2043 (M+H).

Пример 166 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 459.1980, найдено: 460.2058 (M+H).

Пример 167. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метил-D-фенилаланин, диастереоизомер 1 и

Пример 168. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метил-D-фенилаланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-2'-метилфенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 167 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467.1667, найдено: 468.1747 (M+H).

Пример 168 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467.1667, найдено: 468.1748 (M+H).

Пример 169. (2R)-2-{[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}-4-фенилбутановая кислота.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-4-фенилбутановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.02% водный раствор HCOOH и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 169 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467.1667, найдено: 468.1731 (M+H).

Пример 170. (2R)-2-{[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}-4-фенилбутановая кислота и

Пример 171. (2R)-2-{[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}-4-фенилбутановая кислота.

Диастереоизомеры Примера 169 разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 170 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467.1667, найдено: 468.1733 (M+H).

Пример 171 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 467.1667, найдено: 468.1726 (M+H).

Пример 172. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-тирозин и

Пример 173. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-тирозин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-

d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 172 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1539 (M+H).

Пример 173 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1534 (M+H).

Пример 174. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-гидрокси-1)-фенилаланин и

Пример 175. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-гидрокси-D-фенилаланин

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 174 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1546 (M+H).

Пример 175 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1520 (M+H).

Пример 176. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-4-фтор-D-фенилаланин и

Пример 177. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-4-фтор-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 176 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$: 471.1417, найдено: 472.1493 (M+H).

Пример 177 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$: 471.1417, найдено: 472.1494 (M+H).

Пример 178. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-фтор-D-фенилаланин и

Пример 179. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-фтор-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 178 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$: 471.1417, найдено: 472.1486 (M+H).

Пример 179 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$: 471.1417, найдено: 472.1482 (M+H).

Пример 180. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-фтор-D-фенилаланин и

Пример 181. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-фтор-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-фторфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 180 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$: 471.1417, найдено: 472.1501 (M+H).

Пример 181 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$: 471.1417, найдено: 472.1492 (M+H).

Пример 182. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-

d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-метоксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 182 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 483.1617, найдено: 484.1682 и 484.1695 (M+H).

Пример 183. 2-Хлор-N-[6-этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-хлорфенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 183 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 487.1121, найдено: 488.1198 и 488.1199 (M+H).

Пример 184. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-триптофан и

Пример 185. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-триптофан.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов. Пример 184 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 492.1620, найдено: 493.1693 (M+H).

Пример 185 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 492.1620, найдено: 493.1690 (M+H).

Пример 186. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-нафталин-1-ил-D-аланин, диастереоизомер 1 и

Пример 187. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-нафталин-1-ил-D-аланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(1-нафтил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 186 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 503.1667, найдено: 504.1754 (M+H).

Пример 187 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 503.1667, найдено: 504.1758 (M+H).

Пример 188. (2R)-Бифенил-2-ил{[6-этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этановая кислота, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (R)-аминобифенил-2-илуксусную кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 188 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 515.1667, найдено: 516.1747 (M+H).

Пример 189. (2R)-Бифенил-3-ил{[6-этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этановая кислота, диастереоизомер 1.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (R)-аминобифенил-3-илуксусную кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 189 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 515.1667, найдено: 516.1743 (M+H).

Пример 190. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-гистидин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4к в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 190 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{21}N_5O_2S$: 443.1416, найдено: 444.1462 и 444.1471 для двух диастереоизомеров (M+H).

Пример 191. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 191 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454.1463, найдено: 455.1537 и 455.1558 для двух диастереоизомеров (M+H).

Пример 192. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-3-ил-D-аланин

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и 3-(3-пиридил)-D-аланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 192 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454.1445, найдено: 455.1545 и 455.1553 для двух диастереоизомеров (M+H).

Пример 193. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-4-ил-D-аланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(4-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 193 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{22}N_4O_2S$: 454.1440, найдено: 455.1540 и 455.1545 для двух диастереоизомеров (M+H).

Пример 194. N-[6-Этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-1-метил-D-гистидин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(1-метилимидазол-4-ил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 194 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{23}N_5O_2S$: 457.1572, найдено: 458.1641 и 458.1654 для двух диастереоизомеров (M+H).

Пример 195. 1-Бензил-N-[6-этил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-гистидин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4k в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(1-бензилимидазол-4-ил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 195 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{27}N_5O_2S$: 533.1885, найдено: 534.1934 и 534.1934 для двух диастереоизомеров (M+H).

Пример 196. N-[6-Метил-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4l в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 196 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{21}N_3O_2S$: 439.1354, найдено: 440.1421 и 440.1429 (M+H).

Пример 197. N-[6-(Гидроксиметил)-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 198. N-[6-(Гидроксиметил)-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4m в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 197 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{21}N_3O_3S$: 455.1304, найдено: 456.1356 (M+H).

Пример 198 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{21}N_3O_3S$: 455.1304, найдено: 456.1390 (M+H).

Пример 199. N-[6-Ацетил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 200. N-[6-Ацетил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4о в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 199 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{21}N_3O_3S$: 467.1304, найдено: 468.1379 (M+H).

Пример 200 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{21}N_3O_3S$: 467.1304, найдено: 468.1377 (M+H).

Пример 201. N-[5-(Нафталин-1-ил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 1 и

Пример 202. N-[5-(Нафталин-1-ил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4q в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 201 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467.1667, найдено: 468.1731 (M+H).

Пример 202 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{25}N_3O_2S$: 467.1667, найдено: 468.1720 (M+H).

Пример 203. N-[6-(1-Гидроксиэтил)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 1 и

Пример 204. N-[6-(1-Гидроксиэтил)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4n1 в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 203 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1511 (M+H).

Пример 204 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1536 (M+H).

Пример 205. N-[6-(1-Гидроксиэтил)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 3 и

Пример 206. N-[6-(1-Гидроксиэтил)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 4.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4n2 в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 205 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1539 (M+H).

Пример 206 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{23}N_3O_3S$: 469.1460, найдено: 470.1534 (M+H).

Пример 207. N-[6-(Диформетил)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 1 и

Пример 208. N-[6-(Диформетил)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4г в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 207 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2S$: 475.1166, найдено: 476.1242 (M+H).

Пример 208 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2S$: 475.1166, найдено: 476.1244 (M+H).

Пример 209. N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 210. N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4p в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 209 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{25}N_3O_3S$: 483.1617, найдено: 484.1689 (M+H).

Пример 210 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{25}N_3O_3S$: 483.1617, найдено: 484.1704 (M+H).

Пример 211. N-[6-Йод-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4s в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, и используя DMA в качестве растворителя взамен ДМСО, получали смесь диастереоизомеров. Ее очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH_4OAc (pH 4, доводили с помощью $AcOH$) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 211 получали в виде смеси диастереоизомеров.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{18}IN_3O_2S$: 551.0164, найдено: 552.0258 (M+H).

Пример 212. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилниптиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 213. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-этилниптиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 5a в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидина и сложный пинаколовый эфир винилбороновой кислоты в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 212 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{20}ClN_3O_2S$: 449.0965, найдено: 450.1038 (M+H).

Пример 213 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{20}ClN_3O_2S$: 449.0965, найдено: 450.1050 (M+H).

Пример 214. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 215. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ic и соединение Синтеза 5a в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидина и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве подходящего производного бороновой кислоты, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 214 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$: 463.1121, найдено: 464.1178 (M+H).

Пример 215 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$: 463.1121, найдено: 464.1179 (M+H).

Пример 216. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-циклопропилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 217. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-циклопропилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 5a в качестве подходящего 6-йодтиено[2,3-d]пиримидина и циклопропилбороновую кислоту в качестве подходящего производного бороновой кислоты, и Bu_4NOH взамен K_2CO_3 , получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 216 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$: 463.1121, найдено: 464.1177 (M+H).

Пример 217 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$: 463.1121, найдено: 464.1182 (M+H).

Пример 218. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-L-фенилаланин и

Пример 219. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-L-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4и в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и L-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 218 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465.1278, найдено: 466.1371 (M+H).

Пример 219 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465.1278, найдено: 466.1361 (M+H).

Пример 220. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 221. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4и в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и D-фенилаланин в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 220 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465.1278, найдено: 466.1348 (M+H).

Пример 221 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₄ClN₃O₂S: 465.1278, найдено: 466.1350 (M+H).

Пример 222. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин и

Пример 223. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-2-метилфенил)-6-(пропан-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин.

Используя Общую методику Ib и соединение Синтеза 4и в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-метоксифенил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 222 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₆ClN₃O₃S: 495.1383, найдено: 496.1460 (M+H).

Пример 223 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₆H₂₆ClN₃O₃S: 495.1383, найдено: 496.1454 (M+H).

Пример 224. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 225. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

522 мг соединения Синтеза 7h (1 ммоль), 164 мг NCS (1.2 ммоль), 15 мл CCl₄ и 10 мл ТГФ перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Затем смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Образовавшийся диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 224 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476.1074, найдено: 477.1133 (M+H).

Пример 225 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₁ClN₄O₂S: 476.1074, найдено: 477.1137 (M+H).

Пример 226. N-[(5S_a)-5-(3-Бром-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 227. N-[(5R_a)-5-(3-Бром-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

522 мг соединения Синтеза 7h (1 ммоль), 216 мг NBS (1.2 ммоль), 15 мл CCl₄ и 5 мл ТГФ перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Затем смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Образовавшийся диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 226 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{21}BrN_4O_2S$: 520.0569, найдено: 521.0653 (M+H).

Пример 227 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{21}BrN_4O_2S$: 520.0569, найдено: 521.0629 (M+H).

Пример 228. N-[6-Этил-(5S_a)-5-(3-йод-1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин и

Пример 229. N-[6-Этил-(5R_a)-5-(3-йод-1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

522 мг соединения Синтеза 7h (1 ммоль), 196 мг КОН (3.5 ммоль), 15 мл ДМФА и 267 мг йода (1.05 ммоль) перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 18 ч. Затем смесь выливали в ледяную воду и добавляли насыщенный раствор Na₂S₂O₃. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Образовавшийся диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 мМ водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 228 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{21}IN_4O_2S$: 568.043, найдено: 569.0498 (M+H).

Пример 229 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{21}IN_4O_2S$: 568.043, найдено: 569.0502 (M+H).

Пример 230. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 231. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VIII и соединение Синтеза 7i в качестве подходящего индольного производного и 2-(N,N-диметиламино)этанол в качестве подходящего спирта, Пример 230 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{30}ClN_5O_2S$: 547.1809, найдено: 548.1902 (M+H).

Пример 231 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{30}ClN_5O_2S$: 547.1809, найдено: 548.1889 (M+H).

Пример 232. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 233. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VIII и соединение Синтеза 7i в качестве подходящего индольного производного и 2-пирролидин-1-илэтанол в качестве подходящего спирта, Пример 232 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}ClN_5O_2S$: 573.1965, найдено: 574.2059 (M+H).

Пример 233 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}ClN_5O_2S$: 573.1965, найдено: 574.2060 (M+H).

Пример 234. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 235. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VIII и соединение Синтеза 7i в качестве подходящего индольного производного и 2-(1-пиперидил)этанол в качестве подходящего спирта, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 234 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{34}ClN_5O_2S$: 587.2122, найдено: 588.2201 (M+H).

Пример 235 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{34}ClN_5O_2S$: 587.2122, найдено: 588.2199 (M+H).

Пример 236. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 237. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VIII и соединение Синтеза 7i в качестве подходящего индольного производного и 2-морфолиноэтанол в качестве подходящего спирта, Пример 236 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}ClN_5O_3S$: 589.1914, найдено: 590.1998 (M+H).

Пример 237 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}ClN_5O_3S$: 589.1914, найдено: 590.1994 (M+H).

Пример 238. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 239. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VIII и соединение Синтеза 7i в качестве подходящего индольного производного и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спирта, Пример 238 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₅ClN₆O₂S: 602.2231, найдено: 603.2312 (M+H).

Пример 239 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₅ClN₆O₂S: 602.2231, найдено: 603.2311 (M+H).

Пример 240. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин и

Пример 241. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-D-фенилаланин.

Используя Общую методику VIII и соединение Синтеза 7i в качестве подходящего индольного производного и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол в качестве подходящего спирта, Пример 240 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₇ClN₆O₂S: 616.2387, найдено: 617.2466 (M+H).

Пример 241 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₇ClN₆O₂S: 616.2387, найдено: 617.2473 (M+H).

Пример 242. 3-Циклогексил-N-[6-этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-аланин, диастереоизомер 1 и

Пример 243. 3-Циклогексил-N-[6-этил-5-(1H-индол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-аланин, диастереоизомер 2.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4v в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-циклогексилпропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 0.1% водный раствор ТФУ и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 242 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₈N₄O₂S: 448.1933, найдено: 449.1994 (M+H).

Пример 243 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₈N₄O₂S: 448.1933, найдено: 449.2006 (M+H).

Пример 244. N-[(5S_a)-5-(3-Хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин и

Пример 245. N-[(5R_a)-5-(3-Хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 7j в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 244 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₀ClN₅O₂S: 477.1026, найдено: 478.1087 (M+H).

Пример 245 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₄H₂₀ClN₅O₂S: 477.1026, найдено: 478.1089 (M+H).

Пример 246. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Стадия А. Метил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат.

0.13 г Примера 244 (0.27 ммоль) растворяли в 13 мл MeOH, затем добавляли 0.3 мл конц. H₂SO₄ и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и смесь встряхивали. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования с получением метил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноата.

Стадия В. Пример 246.

Используя Общую методику VIII и метил (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат в качестве подходящего индольного производного и 2-морфолиноэтанол в качестве подходящего спирта, получали Пример 246.

МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₁ClN₆O₃S: 590.1867, найдено: 591.1938 (M+H).

Пример 247. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Стадия А. Метил (2R)-2-[[5(R_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат.

0.157 г Примера 245 (0.33 ммоль) растворяли в 15 мл MeOH, затем добавляли 0.3 мл конц. H₂SO₄ и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь встряхивали. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования с получением метил (2R)-2-[[5(R_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноата.

Стадия В: Пример 247.

Используя Общую методику VIII и метил (2R)-2-[[5(R_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат в качестве подходящего амина и 2-морфолиноэтанол в качестве подходящего спирта, получали Пример 247.

МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₁ClN₆O₃S: 590.1867, найдено: 591.1918 (M+H).

Пример 248. N-((5S_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Стадия А. Метил (2R)-2-[[5(S_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат.

0.13 г Примера 244 (0.27 ммоль) растворяли в 13 мл MeOH, затем добавляли 0.3 мл конц. H₂SO₄ и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и смесь встряхивали. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования с получением метил (2R)-2-[[5(S_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноата.

Стадия В. Пример 248.

Используя Общую методику VIII и метил (2R)-2-[[5(S_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат в качестве подходящего индольного производного и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спирта, получали Пример 248.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₄ClN₇O₂S: 603.2183, найдено: 302.6172 (M+2H).

Пример 249. N-((5R_a)-5-{3-Хлор-1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1H-индол-4-ил}-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Стадия А. Метил (2R)-2-[[5(R_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат.

0.157 г Примера 245 (0.33 ммоль) растворяли в 15 мл MeOH, затем добавляли 0.3 мл конц. H₂SO₄ и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь встряхивали. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования с получением метил (2R)-2-[[5(R_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноата.

Стадия В. Пример 249.

Используя Общую методику VIII и метил (2R)-2-[[5(R_a)-5-(3-хлор-1H-индол-4-ил)-6-этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-пиридил)пропаноат в качестве подходящего индольного производного и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол в качестве подходящего спирта, получали Пример 249.

МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₄ClN₇O₂S: 603.2183, найдено: 302.6164 (M+2H).

Пример 250. N-[6-(Дифторметил)-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин и

Пример 251. N-[6-(Дифторметил)-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3-пиридин-2-ил-D-аланин.

Используя Общую методику Ia и соединение Синтеза 4г в качестве подходящего 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинового производного и (2R)-2-амино-3-(2-пиридил)пропановую кислоту в качестве подходящего аминокислотного производного, получали смесь диастереоизомеров. Их разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAC (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов.

Пример 250 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося раньше.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₁₈F₂N₄O₂S: 476.1119, найдено: 477.1195 (M+H).

Пример 251 получали в виде диастереоизомера, элюирующегося позже.

МСВР: рассчитано для C₂₅H₁₈F₂N₄O₂S: 476.1119, найдено: 477.1182 (M+H).

Пример 252. N-[(5S_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-пропилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

266 мг Примера 108 (0.57 ммоль) растворяли в 10 мл MeOH и 2 мл AcOH, затем добавляли 61 мг 10% Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 40°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAC (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 252.

МСВР: рассчитано для C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467.1667, найдено: 468.1746 (M+H).

Пример 253. N-[(5R_a)-5-(Нафталин-1-ил)-6-пропилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин.

266 мг Примера 109 (0.57 ммоль) растворяли в 10 мл MeOH и 2 мл AcOH, затем добавляли 61 мг 10% Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 40°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 40 mM водный раствор NH₄OAc (pH 4, доводили с помощью AcOH) и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 253.

МСВР: рассчитано для C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467.1667, найдено: 468.1736 (M+H).

Пример 254. Метил N-[6-этил-(5S_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланинат.

102 мг Примера 101 (0.225 ммоль) растворяли в 2 мл MeOH и смесь охлаждали до 0°C в атмосфере N₂. Затем добавляли 135 мкл раствора диазометил(триметил)силана (2 M в Et₂O) и смеси давали нагреться до к.т. Затем смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением Примера 254.

МСВР: рассчитано для C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467.1667, найдено: 468.1746 (M+H).

Пример 255. Метил N-[6-этил-(5R_a)-5-(нафталин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланинат.

102 мг Примера 100 (0.225 ммоль) растворяли в 2 мл MeOH и смесь охлаждали до 0°C в атмосфере N₂. Затем добавляли 135 мкл раствора диазометил(триметил)силана (2 M в Et₂O) и смеси давали нагреться до к.т. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением Примера 255.

МСВР: рассчитано для C₂₈H₂₅N₃O₂S: 467.1667, найдено: 468.1737 (M+H).

Пример 256. Этил N-[(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]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-1)-фенилаланинат.

Пример 7 растворяли в растворе HCl (20 мл/ммоль, 1.25 M в EtOH) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ и ее экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 256.

МСВР: рассчитано для C₄₉H₄₉ClFN₇O₅S: 901.3188, найдено: 902.3225 (M+H).

Пример 257. Этил 2-[(1-трет-бутил-1H-пирозол-5-ил)метокси]-N-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланинат.

Пример 40 растворяли в растворе HCl (20 мл/ммоль, 1.25 M в EtOH) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ и ее экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 257.

МСВР: рассчитано для C₄₂H₅₀ClN₇O₄S: 783.3334, найдено: 392.6744 (M+2H).

Пример 258. Этил N-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланинат.

Пример 45 растворяли в растворе HCl (20 мл/ммоль, 1.25 M в EtOH) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ и ее экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 258.

МСВР: рассчитано для C₄₆H₄₈ClN₇O₅S: 845.3126, найдено: 423.6650 (M+H).

Пример 259. Этил N-[(5S_a)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланинат.

Пример 49 растворяли в растворе HCl (20 мл/ммоль, 1.25 M в EtOH) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ и ее экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 259.

МСВР: рассчитано для C₄₃H₄₃ClN₆O₅S: 790.2704, найдено: 396.1425 (M+2H).

Пример 260. Этил N-[(5S_a)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)-1)-фенилаланинат.

Пример 51 растворяли в растворе HCl (20 мл/ммоль, 1.25 M в EtOH) и смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ и ее экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 260.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 890.3029, найдено: 891.3105 (M+H).

Пример 261. (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил N-[(5S_a)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)-этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]-пиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланинат.

1 экв. Примера 51 и 1.1 экв. 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она растворяли в ДМФА (10 мл/ммоль), затем добавляли 2 экв. NaI и 2 экв. Cs_2CO_3 и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь непосредственно инжестировали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 261.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_9\text{S}$: 974.2876, найдено: 975.2949 (M+H).

Пример 262. 1-[(Этоксикарбонил)окси]этил N-[(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]-2-({2-[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланинат.

Пример 263. 1-[(Диметилкарбамоил)окси]этил N-[(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]-2-({2-[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланинат.

Пример 264. N-[(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]-2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланин.

Пример 265. N-[(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]-2-({2-[2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Пример 266. N-[(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]-2-({2-[6-(гидроксиметил)пиридазин-4-ил]пиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланин.

Пример 267. N-[(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]-2-({2-[6-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]пиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланин.

Пример 268. N-[(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]-2-({2'-(гидроксиметил)-2,5'-бипиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланин.

Пример 269. N-[(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]-2-({2-[4-(фосфоноокси)фенил]пиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланин.

Пример 270. N-[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]-2-({2-[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Стадия А. 4-Бром-2,6-дихлор-3,5-диметилфенол.

30.16 г 4-бром-3,5-диметилфенола (150 ммоль) растворяли в смеси 75 мл 1,2-дихлорэтана и 75 мл ацетонитрила, затем по частям добавляли 40.06 г NCS (300 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 10.10 (s, 1H), 2.46 (s, 6H).

Стадия В. 1-Бром-3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилбензол.

К раствору 26.0 г 4-бром-2,6-дихлор-3,5-диметилфенола (96.3 ммоль) и 26.6 г K_2CO_3 (192.6 ммоль) в 300 мл MeCN добавляли 6.6 мл MeI (105.9 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в ДХМ, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 3.78 (s, 3H), 2.49 (s, 6H).

Стадия С. 2-(3,5-Дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

10.0 г 1-бром-3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилбензола (35.2 ммоль) растворяли в 360 мл сухого ТГФ под азотом и охлаждали до -78°C смесью сухой лед-ацетон. Добавляли 23.2 мл $^n\text{BuLi}$ (1.6 М в гексанах) (37.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 8.6 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (42.24 ммоль) и смеси давали нагреться до к.т. Смесь гасили соляным раствором, экстрагировали с помощью ДХМ, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентриро-

вали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 2-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 3.81 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.34 (s, 12H).

Стадия D. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)тиофен-3-карбоксилат.

3.92 г этил 4-бромтиофен-3-карбоксилата (16.68 ммоль) и 9.9 г 2-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (30.0 ммоль) растворяли в 140 мл диоксана, затем добавляли 10.87 г Cs_2CO_3 (33.36 ммоль) растворенного в 40 мл воды. Затем добавляли 590 мг AtaPhos (0.83 ммоль) и смесь перемешивали под азотом при нагревании в колбе с обратным холодильником до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем ее разбавляли ДХМ и соляным раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли и 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 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)тиофен-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 8.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.00 (t, 3H).

$\text{MSBP (M+NH}_4^+) = 376.0538$.

Стадия E. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-2,5-дийодтиофен-3-карбоксилат.

2.65 г 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)тиофен-3-карбоксилата (7.38 ммоль) растворяли в 75 мл ацетонитрила, затем добавляли 2.2 мл комплекса фторборная кислота - диэтиловый эфир (16.23 ммоль) и 3.65 г N-йодсукцинимид (16.23 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-2,5-дийодтиофен-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 3.98 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 0.84 (t, 3H).

Стадия F. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-йодтиофен-3-карбоксилат.

5.29 г 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-2,5-дийодтиофен-3-карбоксилата (8.66 ммоль) растворяли в 90 мл сухого ТГФ, затем охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. Добавляли 6.7 мл комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3 М в ТГФ) (8.66 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли насыщенный водн. раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-йодтиофен-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 8.71 (s, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.99 (t, 3H).

Стадия G. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилат.

4.20 г этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-йодтиофен-3-карбоксилата (8.66 ммоль) и 1.82 г 4-фторфенилбороновой кислоты (13.0 ммоль) растворяли в 80 мл диоксана, затем добавляли 5.64 г Cs_2CO_3 (17.32 ммоль), растворенного в 20 мл воды. Затем добавляли 500 мг $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.43 ммоль) и смесь перемешивали под азотом при 80°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем ее разбавляли ДХМ и соляным раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли и 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 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 8.58 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.03 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.00 (t, 3H).

$\text{MSBP (M+H)}^+ = 453.0498$.

Стадия H. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)-2-нитроттиофен-3-карбоксилат.

1.97 г этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилата (4.34 ммоль) растворяли в 40 мл сухого ацетонитрила, затем добавляли 576 мг тетрафторбората нитрония (4.34 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем ее разбавляли ДХМ и соляным раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли и 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 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)-2-нитроттиофен-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 0.88 (t, 3H).

Стадия I. Этил 2-амино-4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилат.

1.85 г этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)-2-нитротиофен-3-карбоксилата (3.71 ммоль) растворяли в смеси 90 мл уксусной кислоты и 18 мл воды, затем по частям добавляли 2.43 г цинковой пыли (37.1 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил 2-амино-4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 7.73 (s, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 0.72 (t, 3H).

МСВР ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 456.0598.

Стадия J. 5-(3,5-Дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

1.1 г этил 2-амино-4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилата (2.35 ммоль) растворяли в 20 мл формамида и смесь перемешивали при 150°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь выливали на воду и осажденный продукт собирали с помощью фильтрования с получением 5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 12.53 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).

МСВР ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 449.0289.

Стадия K. 4-Хлор-5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

700 мг 5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (1.56 ммоль) растворяли в 6 мл оксихлорида фосфора и смесь перемешивали при 90°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем к сырому продукту добавляли ледяную воду и смесь подвергали действию ультразвука в течение 10 мин. Осажденный продукт собирали с помощью фильтрования с получением 4-хлор-5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 9.02 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).

МСВР ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 466.9954.

Стадия L. 2,6-Дихлор-4-[4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенол и 4-[4-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенол.

К перемешиваемому раствору 700 мг 4-хлор-5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина (1.50 ммоль) в 15 мл ДХМ при 0°C добавляли 3.0 мл трибромида бора (1М в ДХМ) (3.0 ммоль) и смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 2,6-дихлор-4-[4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенола и 4-[4-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенола в виде 37:63 смеси продуктов.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 10.14 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 4H), 1.95 (s, 6H) и 10.14 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 4H), 1.93 (s, 6H).

МСВР ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 452.9800 и 496.9287.

Стадия M. 4-Хлор-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин и 4-бром-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

300 мг смеси 2,6-дихлор-4-[4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенола и 4-[4-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенола (0.62 ммоль), 286 мг 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (1.98 ммоль) и 520 мг трифенилфосфина (1.98 ммоль) растворяли в 10 мл сухого толуола, затем добавляли 460 мг ди-трет-бутил азоди-карбоксилата (1.98 ммоль). Смесь перемешивали при 50°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 EtOAc и метанол в качестве элюентов с получением 4-хлор-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина и 4-бром-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина в виде 35:65 смеси продуктов.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 9.02 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 4H), 4.11 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.63-2.20 (m,

8H), 2.17 (br s, 3H), 1.98 (s, 6H) и 8.94 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 4H), 4.11 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.63-2.20 (m, 8H), 2.15 (br s, 3H), 1.98 (s, 6H).

МСВР (M+H)⁺ = 579.0968 и 623.0455.

Стадия N. Пример 270.

250 мг смеси 4-хлор-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина и 4-бром-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина (0.41 ммоль), 327 мг (2R)-2-амино-3-[2-[(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенилпропановой кислоты (соединение Синтеза А4, 0.86 ммоль) и 280 мг Cs₂CO₃ (0.86 ммоль) растворяли в 5 мл трет-бутанола и смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 mM водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN с получением Примера 270.

МСВР: рассчитано для C₄₈H₄₆N₇O₅FSCl₂: 921.2642, найдено: 461.6398 (M+2H).

Пример 271. N-[5-{2,6-Диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)-тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

Пример 272. N-[(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]-β-(гидроксиметил)-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенилаланин.

Пример 273. N-[(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]-β-гидрокси-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенилаланин.

Пример 274. N-[(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]-β-(2-гидроксиэтил)-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенилаланин.

Фармакологическое исследование

Пример А. Исследование ингибирования Mcl-1 с использованием методики поляризации флуоресценции.

Относительный потенциал связывания каждого соединения определяли с помощью поляризации флуоресценции (FP). Метод включает использование меченного 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 повышенной 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.

Метод 1. В ДМСО приготавливали 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 mM 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота [HEPES], 150 mM NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.4), содержащего меченый флуоресцеином лиганд (конечная концентрация 1 nM) и Mcl-1 белок (конечная концентрация 5 nM).

Аналитические планшеты инкубировали в течение ~2 ч при к.т. перед тем, как измеряли FP на ридере Biomek Synergy2 (возбуждение 528 нм, испускание 640 нм, отсекающее 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 (IC₅₀). Полученные с использованием Метода 1 результаты представлены в табл. 1; значения IC₅₀ ингибирования Mcl-1, полученные с использованием Метода 1, подчеркиванием не выделены.

Метод 2. В ДМСО приготавливали 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 (20 mM Na₂HPO₄, 1 mM EDTA, 50 mM NaCl, pH 7.4), содержащего меченый флуоресцеином лиганд (конечная концентрация 10 nM) и Mcl-1 белок (конечная концентрация 10 pM).

Аналитические планшеты инкубировали в течение ~2 ч при к.т. перед тем, как измеряли FP на ридере Biomek Synergy2 (возбуждение 528 нм, испускание 640 нм, отсекающее 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" (50 мкМ немеченный лиганд). Выполняли построение 11-точечных кривых зависимости доза-эффект с помощью программного обеспечения XL-Fit с использованием 4-параметрической логисти-

ческой модели (сигмоидальная модель зависимости доза-эффект), и определяли ингибирующие концентрации, которые давали 50%-ное снижение mP (IC_{50}). Полученные с использованием Метода 2 результаты представлены в табл. 1; значения IC_{50} ингибирования Mcl-1, полученные с использованием Метода 2, выделены подчеркиванием.

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

Пример В. In vitro цитотоксичность.

Исследования цитотоксичности осуществляли на опухолевой линии H929 множественной миеломы.

Клетки распределяли на микропланшетах и подвергали действию тестируемых соединений в течение 48 ч. 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 табл. 1.

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.

Примечание: значения IC_{50} ингибирования Mcl-1, полученные с использованием Метода 2, выделены подчеркиванием.

	IC_{50} (мкМ) Mcl-1 FP	IC_{50} (М) MTT H929		IC_{50} (мкМ) Mcl-1 FP	IC_{50} (М) MTT H929
Пример 1	<u>0.127</u>	>6.0E-07	Пример 29	<u>0.063</u>	2.52E-06
Пример 2	<u>56.9% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>6.0E-07	Пример 30	<u>68.2% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06
Пример 3	<u>0.114</u>	3.18E-07	Пример 31	<u>16.7% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06
Пример 4	<u>0.005</u>	2.15E-07	Пример 32	0.007	>3.75E-06
Пример 5	НО	НО	Пример 33	54.9% @ 10 мкМ	НО
Пример 6	<u>0.013</u>	>6.0E-07	Пример 34	<u>0.726</u>	4.27E-06
Пример 7	<u>0.008</u>	1.38E-08	Пример 35	<u>24.78% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.0E-05
Пример 8	<u>0.054</u>	2.58E-07	Пример 36	<u>0.086</u>	>7.50E-06
Пример 9	<u>2.697</u>	>3.75E-06	Пример 37	<u>18.7% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06
Пример 10	<u>72.75% @ 3.3</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06	Пример 38	<u>1.871</u>	>3.75E-06
Пример 11	<u>35.55% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06	Пример 39	<u>0.025</u>	4.01E-07
Пример 12	<u>0.014</u>	6.47E-07	Пример 40	<u>0.006</u>	3.28E-08
Пример 13	<u>58% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06	Пример 41	<u>0.006</u>	7.38E-09
Пример 14	<u>0.038</u>	7.21E-07	Пример 42	<u>0.010</u>	6.1E-08
Пример 15	<u>40.05% @ 10</u> <u>мкМ</u>	>3.75E-06	Пример 43	<u>0.006</u>	1.25E-08
Пример 16	<u>0.006</u>	9.93E-08	Пример 44	<u>0.007</u>	3.44E-09
Пример 17	<u>0.057</u>	2.94E-07	Пример 45	<u>0.005</u>	8.96E-10

Пример 18	<u>1.821</u>	$\geq 1.14\text{E-}07$	Пример 46	<u>0.024</u>	1.66E-07
Пример 19	<u>0.020</u>	1.75E-07	Пример 47	<u>0.008</u>	8.39E-08
Пример 20	<u>0.026</u>	7.86E-08	Пример 48	<u>0.007</u>	1.61E-08
Пример 21	<u>0.006</u>	3.97E-08	Пример 49	<u>0.003</u>	4.12E-09
Пример 22	<u>0.002</u>	8.59E-09	Пример 50	<u>0.007</u>	$> 1.50\text{E-}07$
Пример 23	<u>41.27% @ 1 мкМ</u>	$> 6.0\text{E-}07$	Пример 51	<u>0.005</u>	2.33E-08
Пример 24	<u>0.008</u>	4.73E-08	Пример 52	0.301	НО
Пример 25	<u>55.5% @ 10 мкМ</u>	$> 6.0\text{E-}07$	Пример 53	0.020	НО
Пример 26	<u>0.012</u>	6.36E-09	Пример 54	0.541	НО
Пример 27	<u>0.011</u>	2.09E-09	Пример 55	8.839	НО
Пример 28	<u>0.116</u>	$> 1.88\text{E-}06$	Пример 56	0.019	НО
	IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) MTT H929		IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) MTT H929
Пример 57	<u>0.106</u>	НО	Пример 88	1.225	НО
Пример 58	52.8% @ 10 мкМ	НО	Пример 89	72.13% @ 200 мкМ	НО
Пример 59	0.127	НО	Пример 90	0.023	НО
Пример 60	0.092	НО	Пример 91	6.372	НО
Пример 61	0.036	НО	Пример 92	12.887	НО
Пример 62	0.060	НО	Пример 93	0.080	НО
Пример 63	<u>12.18% @ 10 мкМ</u>	НО	Пример 94	6.901	НО
Пример 64	0.025	НО	Пример 95	0.077	НО
Пример 65	0.345	$\geq 2.78\text{E-}06$	Пример 96	1.628	НО
Пример 66	36.9% @ 10 мкМ	$> 3.75\text{E-}06$	Пример 97	0.073	НО
Пример 67	2.079	НО	Пример 98	2.873	НО
Пример 68	0.142	НО	Пример 99	28.3% @ 200 мкМ	НО
Пример 69	0.109	НО	Пример 100	4.747	НО
Пример 70	0.974	НО	Пример 101	0.462	НО
Пример 71	39.015	НО	Пример 102	0.073	НО

Пример 72	12.007	НО	Пример 103	0.715	НО
Пример 73	0.276	НО	Пример 104	0.046	НО
Пример 74	0.621	НО	Пример 105	0.704	НО
Пример 75	0.280	НО	Пример 106	0.065	НО
Пример 76	3.177	НО	Пример 107	0.544	НО
Пример 77	75.45% @ 200 мкМ	НО	Пример 108	0.079	НО
Пример 78	0.135	НО	Пример 109	1.858	НО
Пример 79	0.429	НО	Пример 110	0.839	НО
Пример 80	0.487	НО	Пример 111	4.452	НО
Пример 81	20.241	НО	Пример 112	0.104	НО
Пример 82	1.109	НО	Пример 113	0.045	НО
Пример 83	0.258	НО	Пример 114	0.981	НО
Пример 84	4.022	НО	Пример 115	1.753	НО
Пример 85	0.228	НО	Пример 116	1.059	НО
Пример 86	9.976	НО	Пример 117	2.603	НО
Пример 87	62.6 % @ 7.4 мкМ	НО	Пример 118	0.056	НО
	IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) MTT H929		IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) MTT H929
Пример 119	1.456	НО	Пример 150	0.528	НО
Пример 120	9.445	НО	Пример 151	71.3% @ 66.7 мкМ	НО
Пример 121	0.167	НО	Пример 152	0.047	НО
Пример 122	10.215	НО	Пример 153	75.7 % @ 50 мкМ	НО
Пример 123	0.152	НО	Пример 154	<u>2.316</u>	2.03E-05
Пример 124	75.7 % @ 50 мкМ	НО	Пример 155	63.15 % @ 50 мкМ	НО
Пример 125	13.710	НО	Пример 156	0.309	НО
Пример 126	41.2 % @ 50 мкМ	НО	Пример 157	62.05 % @ 50 мкМ	НО
Пример 127	0.913	НО	Пример 158	0.104	НО
Пример 128	10.722	НО	Пример 159	1.770	НО

Пример 129	0.053	НО	Пример 160	11.725	НО
Пример 130	67.4 % @ 50 мкМ	НО	Пример 161	12.579	НО
Пример 131	0.495	НО	Пример 162	0.597	НО
Пример 132	9.844	НО	Пример 163	8.375	НО
Пример 133	0.079	НО	Пример 164	0.227	НО
Пример 134	0.176	НО	Пример 165	0.315	НО
Пример 135	75.25% @ 50 мкМ	НО	Пример 166	0.064	НО
Пример 136	0.146	НО	Пример 167	1.146	НО
Пример 137	71.05% @ 50 мкМ	НО	Пример 168	4.775	НО
Пример 138	0.664	НО	Пример 169	2.105	НО
Пример 139	32.75% @ 10 мкМ	НО	Пример 170	0.955	НО
Пример 140	0.208	НО	Пример 171	2.775	НО
Пример 141	<u>26.78% @ 10 мкМ</u>	НО	Пример 172	28.849	НО
Пример 142	<u>0.335</u>	НО	Пример 173	6.794	НО
Пример 143	68.85% @ 50 мкМ	НО	Пример 174	0.466	НО
Пример 144	0.154	НО	Пример 175	3.856	НО
Пример 145	3.888	НО	Пример 176	8.409	НО
Пример 146	0.071	НО	Пример 177	0.957	НО
Пример 147	14.236	НО	Пример 178	3.232	НО
Пример 148	0.416	НО	Пример 179	0.881	НО
Пример 149	14.001	НО	Пример 180	2.104	НО
	IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) МТТ H929		IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) МТТ H929
Пример 181	0.299	НО	Пример 212	12.674	НО
Пример 182	0.407	НО	Пример 213	0.111	НО
Пример 183	2.044	НО	Пример 214	1.911	НО
Пример 184	76.8% @ 200 мкМ	НО	Пример 215	0.015	НО

Пример 185	2.533	НО	Пример 216	58.95% @ 10 мкМ	НО
Пример 186	7.880	НО	Пример 217	0.065	НО
Пример 187	1.385	НО	Пример 218	71.5% @ 50 мкМ	НО
Пример 188	21.302	НО	Пример 219	10.940	НО
Пример 189	8.327	НО	Пример 220	31.7% @ 10 мкМ	НО
Пример 190	34.602	НО	Пример 221	0.097	НО
Пример 191	0.171	НО	Пример 222	70% @ 50 мкМ	НО
Пример 192	2.082	НО	Пример 223	0.086	НО
Пример 193	36.522	НО	Пример 224	8.607	НО
Пример 194	1.752	НО	Пример 225	0.053	НО
Пример 195	14.228	НО	Пример 226	0.069	НО
Пример 196	2.908	НО	Пример 227	3.312	НО
Пример 197	54.1% @ 200 мкМ	НО	Пример 228	0.025	НО
Пример 198	9.862	НО	Пример 229	6.325	НО
Пример 199	0.298	НО	Пример 230	3.236	НО
Пример 200	5.440	НО	Пример 231	56.75% @ 50 мкМ	НО
Пример 201	0.136	НО	Пример 232	62.2% @ 50 мкМ	НО
Пример 202	0.751	НО	Пример 233	3.408	НО
Пример 203	71.85% @ 100 мкМ	НО	Пример 234	68.7% @ 50 мкМ	НО
Пример 204	44.8% @ 100 мкМ	НО	Пример 235	1.393	НО
Пример 205	26.2% @ 100 мкМ	НО	Пример 236	13.498	НО
Пример 206	8.844	НО	Пример 237	0.569	НО
Пример 207	0.136	НО	Пример 238	2.785	НО
Пример 208	0.632	НО	Пример 239	20.328	НО
Пример 209	56.85% @ 200 мкМ	НО	Пример 240	0.958	НО
Пример 210	8.363	НО	Пример 241	14.334	НО

Пример 211	0.668	НО	Пример 242	0.091	НО
	IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) MTT H929		IC ₅₀ (мкМ) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (М) MTT H929
Пример 243	0.073	НО	Пример 259	<u>1.347</u>	>6.0E-07
Пример 244	0.120	НО	Пример 260	<u>1.982</u>	НО
Пример 245	11.367	НО	Пример 261	НО	НО
Пример 246	0.293	>1.50E-05	Пример 262	НО	НО
Пример 247	11.826	НО	Пример 263	НО	НО
Пример 248	2.176	НО	Пример 264	НО	НО
Пример 249	36.761	НО	Пример 265	НО	НО
Пример 250	0.617	НО	Пример 266	НО	НО
Пример 251	12.053	НО	Пример 267	НО	НО
Пример 252	0.223	НО	Пример 268	НО	НО
Пример 253	1.363	НО	Пример 269	НО	НО
Пример 254	22.08% @ 200 мкМ	НО	Пример 270	0.055	5.22E-07
Пример 255	41.08% @ 200 мкМ	НО	Пример 271	НО	НО
Пример 256	<u>1.606</u>	>6.0E-07	Пример 272	НО	НО
Пример 257	<u>57.15% @ 10 мкМ</u>	НО	Пример 273	НО	НО
Пример 258	<u>1.070</u>	4.28E-07	Пример 274	НО	НО

НО: не определено.

В случае частичных ингибиторов для данной концентрации тестируемого соединения указано процентное значение ингибирования поляризации флуоресценции. Таким образом, 45.1% @ 10 мкМ означает, что 45.1%-ное ингибирование поляризации флуоресценции наблюдается при концентрации тестируемого соединения, равной 10 мкМ.

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 АМО-1.

1×10⁷ клеток АМО-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. Оценка выражали в виде фактора активации, который равняется соотношению между количеством расщепленной PARP у получающих лечение мышей и количеством расщепленной PARP у контрольных мышей.

Результаты (представленные в табл. 2) показывают, что соединения изобретения способны *in vivo* индуцировать апоптоз в опухолевых клетках АМО-1.

Таблица 2. Количественное *in vivo* определение расщепленной формы PARP.

	PARP укладка		PARP укладка		PARP укладка
Пример 7	81.4	Пример 43	114.6	Пример 51	52.2
Пример 22	222.2	Пример 44	85.8	Пример 256	99.5
Пример 24	164.5	Пример 45	103.7	Пример 258	132.3
Пример 40	114.3	Пример 49	138.8	Пример 259	134.4

Пример D. Противоопухолевая активность *in vivo*.

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

1×10⁷ клеток АМО-1 пересаживали подкожно иммуносупрессивным мышам (штамм SCID).

Через 6-8 дней после пересадки, когда опухолевая масса достигла приблизительно 150 мм³, мышей

лечили различными соединениями согласно ежедневному плану (лечение в течение 5 дней). Опухолевую массу измеряли два раза в неделю с самого начала лечения.

Соединения изобретения обладают противоопухолевой активностью (регрессия опухоли) в модели АМО-1 множественной миеломы со значением АТ/С (квалификационный параметр активности продукта, который рассчитывают путем вычитания среднего объема опухоли в последний день лечения из среднего объема опухоли в первый день лечения и деления на объем опухоли контрольной группы, не получающей лечение, в последний день лечения животных, его получающих) в диапазоне от -1.5 до -24.5%. Полученные результаты показывают, что соединения изобретения индуцируют значительную регрессию опухоли в период лечения.

Пример Е. Фармацевтическая композиция: Таблетки.

Соединение, выбранное из Примеров 1-274,

из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг - 5 г;

пшеничный крахмал - 20 г;

маисовый крахмал - 20 г;

лактоза - 30 г;

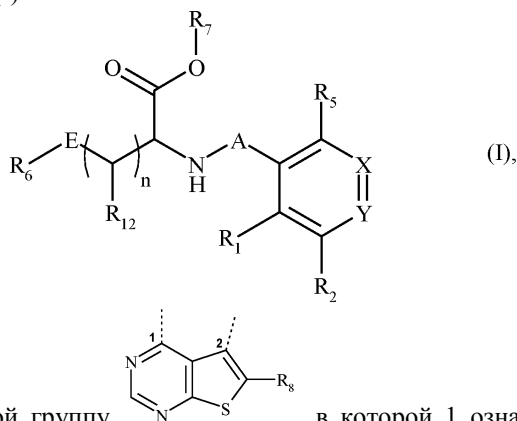
стеарат магния - 2 г;

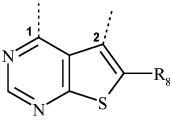
силикагель - 1 г;

гидроксипропилцеллюлоза - 2 г.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



где А представляет собой группу , в которой 1 означает место присоединения к группе -NH- и 2 означает место присоединения к ароматическому кольцу;

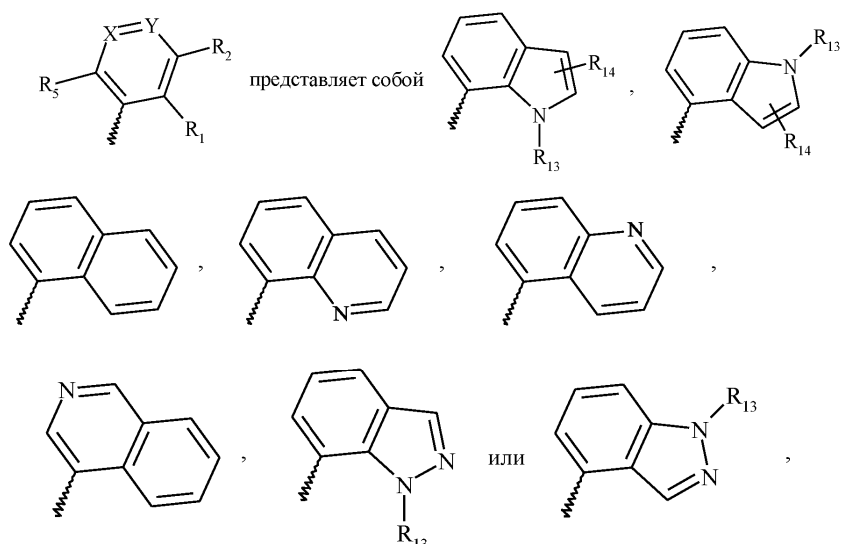
Е представляет собой фенильную группу, пиридин-2-ильную группу, циклогексильную группу, пирозол-1-ильную группу, циклопентильную группу, индол-4-ильную группу, циклопропильную группу, пиридин-3-ильную группу, индол-3-ильную группу, нафт-1-ильную группу, имидазол-4-ильную группу или пиридин-4-ильную группу;

X представляет собой атом азота или группу C-R₄;

Y представляет собой атом азота или группу C-R₃;

R₁ представляет собой атом галогена или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу;

R₂ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу или заместители пары (R₁, R₂) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют ароматическое кольцо, в котором



R_3 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, -O-алкил(C_1-C_6)- NR_9R_9' или -O-алкил(C_1-C_6)- R_{10} ;

R_4 представляет собой атом водорода или атом галогена;

R_5 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу;

R_6 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)полигалогеналкильную группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкоксигруппу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C_0-C_6)- NR_9R_9' , -алкил(C_0-C_6)- Su_1 , -O-алкил(C_1-C_6)- R_{10} , -C(O)- NR_9R_9' ;

R_7 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, группу - CHR_aR_b или группу гетероарилалкил(C_1-C_6);

R_8 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, - Su_2 , атом галогена, цианогруппу, -C(O)- R_{11} или -C(O)- $NR_{11}R_{11}'$;

R_9 и R_9' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или заместители пары (R_9 , R_9') 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 указанный азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу;

R_{10} представляет собой - Su_3 , - Su_3 -алкил(C_0-C_6)- Su_4 , -C(O)- NR_9R_9' , - NR_9R_9' , - OR_9 , - NR_9 -C(O)- R_9' , -O-алкил(C_1-C_6)- OR_9 , - SO_2 - R_9 , -C(O)- OR_9 или -NH-C(O)-NH- R_9 ;

R_{11} и R_{11}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу;

R_{12} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксид(C_1-C_6)алкильную группу;

R_{13} представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или -алкил(C_0-C_6)- NR_9R_9' ;

R_{14} представляет собой атом водорода, атом галогена или линейную или разветвленную (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_6)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 указанный азот может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу;

Su_1 , Su_2 , Su_3 и Su_4 независимо друг от друга представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу;

n означает целое число, равное 0, 1 или 2,

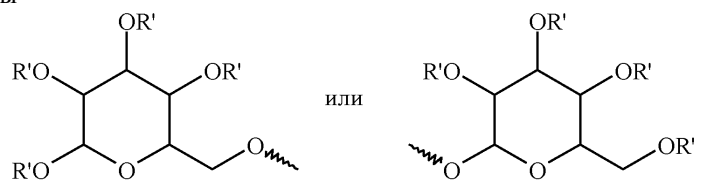
при этом "арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную группу,

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

"гетероциклоалкил" означает 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 спирокольцевые системы,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксигруппы могут быть замещены 1-4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, который может быть замещен группой, представляющей собой линейный или разветвленный (C_1-C_6)алкокси; линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкенила; линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкинила; линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, который может быть замещен группой, представляющей собой галоген или линейный или разветвленный (C_1-C_6)алкокси; (C_1-C_6)алкил-S-; гидрокси; гидрокси(C_1-C_6)алкила; оксо; N-оксида; нитро; циано; $-C(O)-OR'$; $-O-C(O)-R'$; $-C(O)-NR'R''$; $-O-C(O)-NR'R''$; $-NR'R''$; $-(C=NR')-OR''$; $-O-P(O)(OR')_2$; $-O-P(O)(OM^+)_2$; линейного или разветвленного (C_1-C_6)полигалогеналкила; трифторметокси; галогена или альдогексозы формулы



где каждый R' является независимым,

при этом R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу и M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одно-валентный катион,

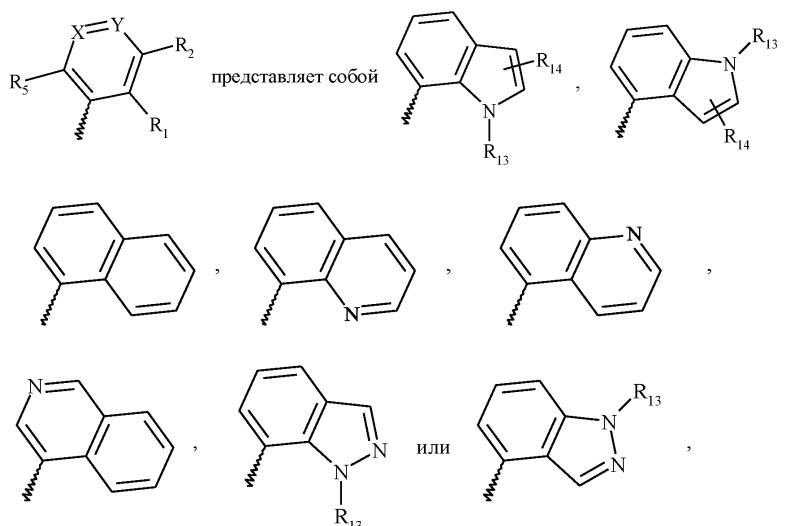
их энантиомеры, диастереоизомеры и атропоизомеры и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где

R_1 представляет собой атом галогена или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу;

R_2 представляет собой атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкоксигруппу или

заместители пары (R_1, R_2) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют ароматическое кольцо, в котором



R_3 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или $-O$ -алкил(C_1-C_6)- NR_9R_9' ;

R_4 представляет собой атом водорода или атом галогена;

R_5 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу;

R_8 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, $-C_{22}$, атом галогена или $-C(O)-R_{11}$;

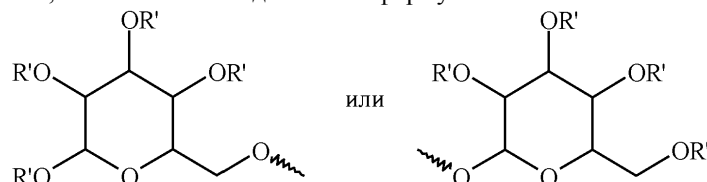
R_9 и R_9' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или заместители пары (R_9, R_9') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода и азота, при этом указанный азот

может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу;

R₁₀ представляет собой -C₂H₅ или -C₂H₅-алкил(C₀-C₆)-C₂H₅;

R₁₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксигруппы могут быть замещены 1-4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, который может быть замещен группой, представляющей собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкокси; линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкокси, который может быть замещен группой, представляющей собой галоген или линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкокси; гидрокси; оксо; N-оксида; -C(O)-OR'; -C(O)-NR'R''; -O-C(O)-NR'R''; -NR'R''; -O-P(O)(OR')₂; -O-P(O)(O⁺M)₂; линейного или разветвленного (C₁-C₆)полигалогеналкила; галогена или альдогексозы формулы



где каждый R' является независимым, при этом R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу и M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион.

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

4. Соединения по п.1, где по меньшей мере одна группа, выбранная из R₂, R₃, R₄ и R₅, не представляет собой атом водорода.

5. Соединения по п.1, где R₁₂ представляет собой атом водорода.

6. Соединения по п.1, где R₂ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, гидроксигруппу или атом галогена.

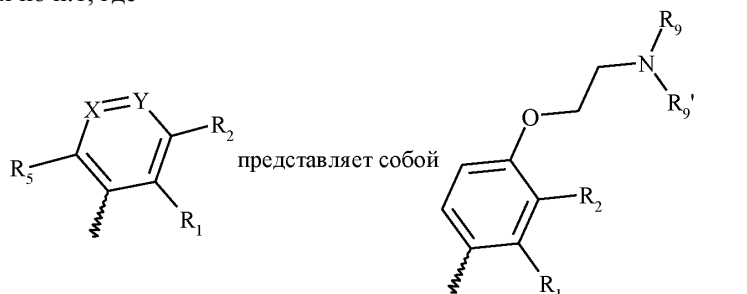
7. Соединения по п.1, где X представляет собой группу C-R₄.

8. Соединения по п.1, где Y представляет собой группу C-R₃.

9. Соединения по п.1, где R₄ и R₅ представляют собой атом водорода.

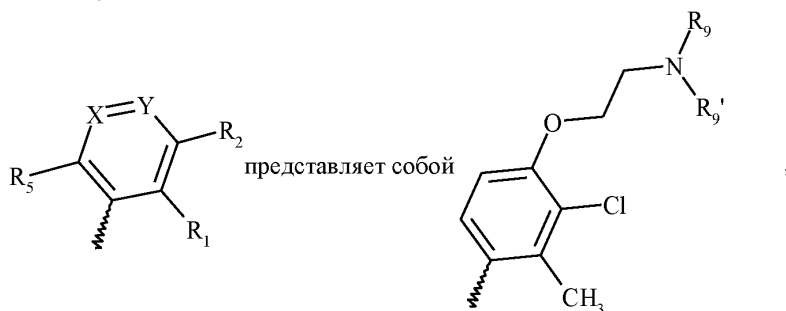
10. Соединения по п.1, где заместители пары (R₁, R₅) являются одинаковыми и заместители пары (R₂, R₄) являются одинаковыми.

11. Соединения по п.1, где



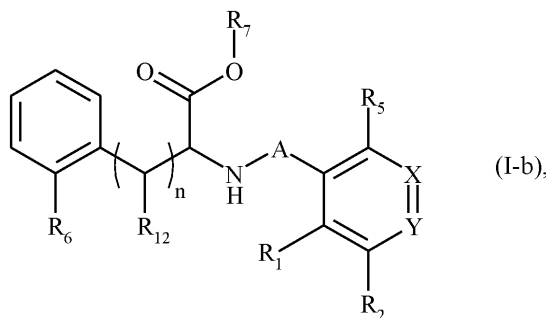
где R₁, R₂, R₉ и R₉' являются такими, как определено в п.1.

12. Соединения по п.1, где



где R₉ и R₉' являются такими, как определено в п.1.

13. Соединения по п.1, которые являются соединениями формулы (I-b)



где $R_1, R_2, R_5, R_6, R_7, R_{12}, X, Y, A$ и n являются такими, как определено для формулы (I).

14. Соединения по п.1, где R_6 представляет собой атом водорода; атом фтора; атом хлора; атом брома; метильную группу; трифторметильную группу; гидроксигруппу; метоксигруппу; линейную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, замещенную атомами галогена, группу $-C(O)-NR'R''$ или группу $-NR'R''$; циано-группу; нитрогруппу; аминометильную группу; бензильную группу; $-O$ -алкил(C_1 - C_6)- R_{10} ; $-C(O)-NR_9R_9'$.

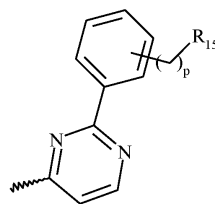
15. Соединения по п.1, где R_8 представляет собой линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу.

16. Соединения по п.1, где R_9 и R_9' независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или заместители пары (R_9, R_9') 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 указанный азот может быть замещен линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной группой.

17. Соединения по п.1, где R_{10} представляет собой $-Su_3$ или $-Su_3$ -алкил(C_0 - C_6)- Su_4 .

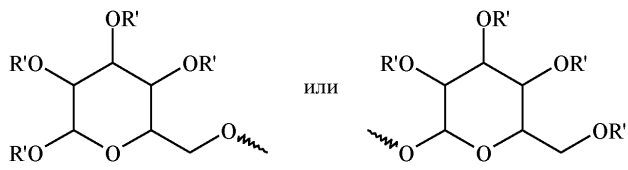
18. Соединения по п.17, где Su_3 представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу.

19. Соединения по п.17, где Su_4 представляет собой фенильную группу или морфолинильную группу.



20. Соединения по п.17, где R_{10} представляет собой $-Su_3$ или $-Su_3$ -алкил(C_0 - C_6)- Su_4 , где p означает целое число, равное 0 или 1;

R_{15} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, которая может быть замещена группой, представляющей собой линейный или разветвленный (C_1 - C_6)алкокси; линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу; группу $-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$; группу $-O-P(O)(OR')_2$; группу $-O-P(O)(O^+M^+)_2$; группу $-O-C(O)-NR_{18}R_{19}$; группу ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкокси; атом галогена или альдогексозу формулы



где каждый R' является независимым, при этом

R' представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу;

R_{16} представляет собой атом водорода или (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную группу;

R_{17} представляет собой атом водорода или гидроксигруппу; (C_1 - C_6)алкильную группу;

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

R_{19} представляет собой (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную группу, группу $-(CH_2)_t-NR_9R_9'$ или группу $-(CH_2)_t-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$;

q означает целое число, равное 1, 2 или 3;

t означает целое число, равное 0 или 1;

M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион.

21. Соединения по п.20, где альдогексоза представляет собой D-маннозу.

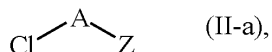
22. Соединения по п.1, которые представляют собой

N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]-пиримидин-4-ил]-2-[(1-метил-1H-пирозол-5-ил)метокси]-D-фенилаланин,

N -[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]-

пиримидин-4-ил]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(фуран-2-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-(пиримидин-2-илметокси)-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-[(1-этил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-[(2-этоксипиримидин-4-ил)метокси]-D-фенилаланин,
 2-[(1-бутил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-
 фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-метокси-D-фенилаланин,
 2-[(1-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил)метокси]-N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-
 ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-пиримидин-4-ил]-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-d]-
 пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-
 4-ил]-2-{[2-(2-метоксиэтокси)фенил]-пиримидин-4-ил}метокси)-D-фенилаланин,
 этил N-[(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]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 этил N-[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)-
 тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 этил N-[(5S_a)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(проп-1-ин-1-ил)тиено[2,3-
 d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин,
 N-[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]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

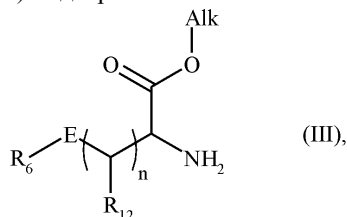
23. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества используют соединение формулы (II-a)



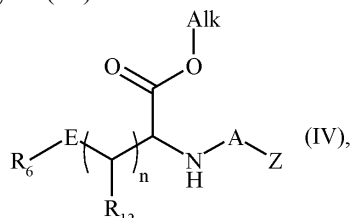
где Z представляет собой бром или йод;

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

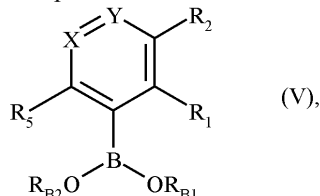
причем соединение формулы (II-a) подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



где R_6 , R_{12} , E 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)

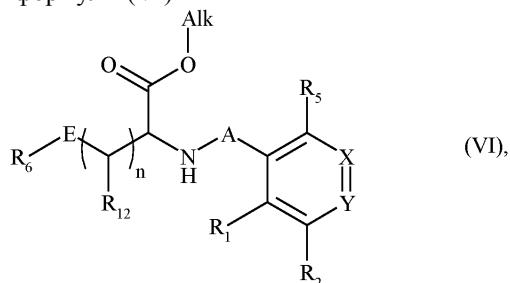


где R_6 , R_{12} , A, E и n являются такими, как определено для формулы (I); и Z и Alk являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (V)



где R_1 , R_2 , R_5 , X и Y являются такими, как определено для формулы (I); и $\text{R}_{\text{B}1}$ и $\text{R}_{\text{B}2}$ представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкильную группу или $\text{R}_{\text{B}1}$ и $\text{R}_{\text{B}2}$ вместе с атомами кислорода, несущими их, образуют необязательно метилированное кольцо,

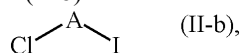
с получением соединения формулы (VI)



где R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X, Y, A, E и n являются такими, как определено для формулы (I); и Alk является таким, как определено выше,

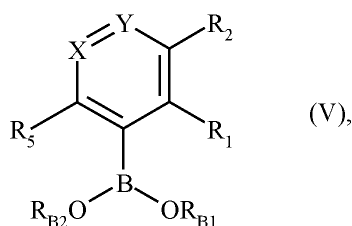
Alk-O-C(O)- сложноеэфирную функцию соединения формулы (VI) гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую можно подвергнуть реакции со спиртом формулы $\text{R}_7'\text{-OH}$ или хлорированным соединением формулы $\text{R}_7'\text{-Cl}$, где R_7' представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_8) алкильную группу, группу $-\text{CHR}_a\text{R}_b$, 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).

24. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества используют соединение формулы (II-b)



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 йода,

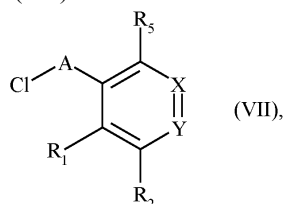
причем соединение формулы (II-b) подвергают сочетанию с соединением формулы (V)



где R_1 , R_2 , R_5 , X и Y являются такими, как определено для формулы (I);

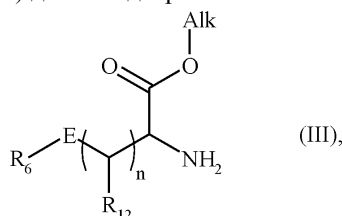
R_{B1} и R_{B2} представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкильную группу или R_{B1} и R_{B2} вместе с атомами кислорода, несущими их, образуют необязательно метилированное кольцо,

с получением соединения формулы (VII)



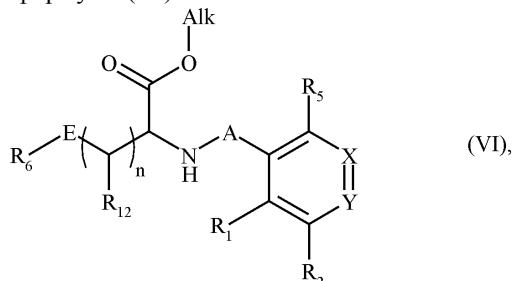
где R_1 , R_2 , R_5 , A, X и Y являются такими, как определено для формулы (I),

причем соединение формулы (VII) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



где R_6 , R_{12} , E 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 (VI)



где R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X, Y, A, E 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 можно подвергнуть реакции со спиртом формулы R_7' -OH или хлорированным соединением формулы R_7' -Cl, где R_7' 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).

25. Способ получения соединения формулы (I) по п.23 или 24, в котором соединение формулы (I) затем очищают в соответствии с обычными методиками разделения или превращают в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием или разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения.

26. Способ получения соединения формулы (I) по п.23 или 24, в котором подходящие группы исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза, такие как гидроксиды, амины, могут быть защищены с последующим снятием защиты в соответствии с требованиями синтеза.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-22 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

28. Фармацевтическая композиция по п.27 для использования в качестве проапоптотических средств.

29. Фармацевтическая композиция по п.28 для лечения злокачественных новообразований и ауто-

иммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

30. Фармацевтическая композиция по п.29 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.

31. Применение фармацевтической композиции по п.27 для изготовления лекарственных средств для использования в качестве проапоптотических средств.

32. Применение фармацевтической композиции по п.27 для изготовления лекарственных средств для лечения злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

33. Применение фармацевтической композиции по п.27 для изготовления лекарственных средств 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. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-22 или его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием 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.

35. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-22 или его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для изготовления лекарственных средств 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.

36. Фармацевтическая комбинация соединения формулы (I) по любому из пп.1-22 с противоопухолевым средством, выбранным из генотоксичных средств, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по п.36 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

38. Фармацевтическая комбинация по п.36 для лечения злокачественных новообразований.

39. Применение комбинации по п.36 для изготовления лекарственных средств для лечения злокачественных новообразований.

40. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-22 для лечения злокачественных новообразований, требующих проведения радиотерапии.

