

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036503**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.17

(21) Номер заявки
201890124

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

(31) **1555753**

(32) **2015.06.23**

(33) **FR**

(43) **2018.05.31**

(86) **PCT/EP2016/064417**

(87) **WO 2016/207216 2016.12.29**

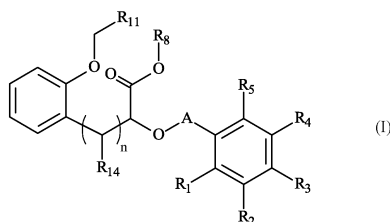
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);
ВЕРНАЛИС (P&D) ЛИМИТЕД (GB)**

(56) **WO-A1-2013110890
WO-A1-2013072694
CN-B-102464667
EP-A1-2886545**

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

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где значения R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₁₁, R₁₄, A и n определены далее, которые обладают ценными проапоптотическими свойствами, что позволяет использовать их при патологиях, в которые вовлечен дефект апоптоза, например для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы, а также к способу их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

**B1****036503****036503****B1**

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

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

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

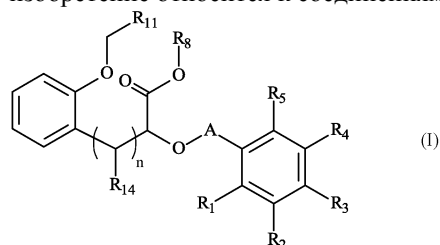
Гибель клеток по типу апоптоза вовлекает морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимический феномен, такой как активация каспаз, что вызывает повреждение ключевых структурных компонентов клетки, таким образом вызывая ее разборку и смерть. Регуляция процесса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

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

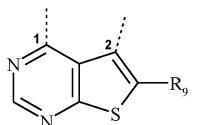
Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 связаны с многочисленными патологиями. Действование белков семейства Bcl-2 описано для многочисленных типов злокачественных новообразований, таких как рак ободочной кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого 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 (Begoukhim 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)



где А представляет собой группу



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

R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкильную группу или атом галогена,

R_2 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкоксигруппу,

R_3 представляет собой -О-алкил(C_1 - C_6)- $NR_{10}R_{10}'$,

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,

или заместители пары (R_1 , R_5) являются одинаковыми и представляют собой (C_1 - C_6) алкильную группу, и заместители пары (R_2 , R_4) являются одинаковыми и представляют собой атом галогена или атом водорода,

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

R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_2 - C_6) алкильную группу, арильную группу

или гетероарильную группу,

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

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

R_{11} представляет собой $-C_{y_5}-C_{y_6}$,

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

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

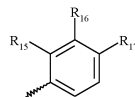
R_b представляет собой группу $-O-C(O)-O-R_c$, группу $-O-C(O)-NR_cR_c'$ или группу $-O-P(O)(OR_c)_2$,

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,

C_{y_3} представляет собой гетероарильную группу,

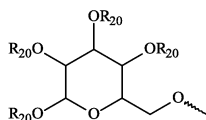
C_{y_6} представляет собой



или C_{y_6} представляет собой 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ильную группу, 2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ильную группу, 2-(гидроксиметил)пиридин-4-ильную группу, 6-(гидроксиметил)пиридазин-4-ильную группу, 6-(гидроксиметил)пиридазин-2-ильную группу,

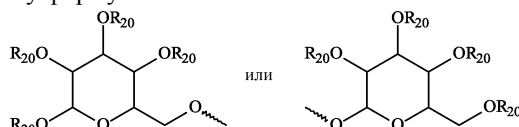
R_{15} представляет собой атом водорода; группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; метоксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметильную группу; или группу $-Y-(CH_2)_q-N(CH_2-CH_2-OH)_2$,

R_{16} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-CH_2-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; группу $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $(CH_2)_r-O-X-O-P(O)(OR_{20})_2$; или $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, r и s означают целые числа, равные 0, и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы:



в которой каждый R_{20} является независимым,

R_{17} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; гидроксигруппу; гидроксигруппу; группу $-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; группу $-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-O-P(O)(O)_2$; группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; D-манноновую кислоту; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой атом кислорода, s означает целое число, равное 0, r означает целое число, равное 1, и гетероциклоалкильная группа представляет собой 1,2-О-этилиден-β-D-маннопиранозу; или $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, s означает целое число, равное 0, и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы:



где каждый R_{20} является независимым,

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

Y представляет собой связь или атом кислорода,

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

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

R_{20} представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, R_{21} и R_{21}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу или гидроксид(C_1-C_6)алкильную группу,

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

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

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

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

или заместители пары (R_{24}, R_{24}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,

p означает целое число, равное 1,

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

q означает целое число, равное 1, 2, 3 или 4,

g и s независимо означают целые числа, равные 0 или 1,

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

где "арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную 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 спиро-кольцевые системы,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксигруппы могут быть замещены 1-5 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, который может быть замещен гидроксигруппой, линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкенила, линейного или разветвленного (C_2-C_6)алкинила, линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкил-S-, гидроксид, оксо, N-оксида, нитро, циано, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, линейного или разветвленного (C_1-C_6)полигалогеналкила, трифторметокси или галогена, при этом R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, и где один или несколько атомов углерода предшествующих возможных заместителей могут быть дейтерированы,

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

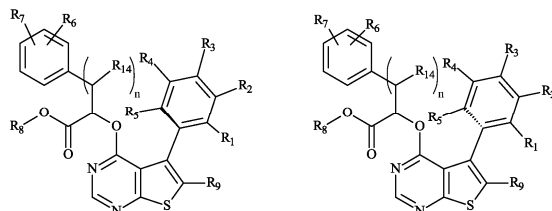
Из числа фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, фосфоновая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, шавелевая 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.

В предпочтительных соединениях изобретения R_1 представляет собой метильную группу, этильную группу, атом брома или атом хлора.

Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие из-за затрудненного вращения

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

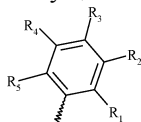


Предпочтительным атропоизомером является (*5S_a*).

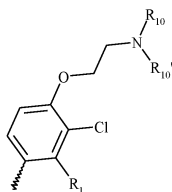
Предпочтительно R_{14} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, гидроксиметильную группу или гидроксипропанильную группу. Предпочтительно R_{14} представляет собой атом водорода.

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

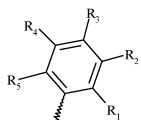


представляет собой

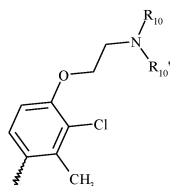


где R_1 , R_{10} и R_{10}' являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях изобретения



представляет собой



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

R_4 и R_5 предпочтительно представляют собой атом водорода.

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

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

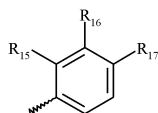
$C(O)-O-CH_2CH_3$ или группу $-O-C(O)-N(CH_3)_2$. Еще более предпочтительно R_8 представляет собой водород.

Предпочтительно R_9 представляет собой проп-1-ин-1-ильную группу, бут-1-ин-1-ильную группу, фенильную группу или фуран-2-ильную группу. В более предпочтительном варианте осуществления R_9 представляет собой 4-(бензилокси)фенильную группу, 4-(пиридин-4-илметокси)фенильную группу, 4-фенилбут-1-ин-1-ильную группу, 4-фторфенильную группу или 5-фторфуран-2-ильную группу. Еще более предпочтительно R_9 представляет собой 4-фторфенильную группу.

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

Предпочтительно R_{11} представляет собой $-C_{u_5}-C_{u_6}$, где C_{u_5} предпочтительно представляет собой гетероарильную группу, в частности, пиримидинильную группу, пиразолильную группу, триазолильную группу, пиразинильную группу или пиридинильную группу. Более предпочтительно C_{u_5} представляет собой пиримидин-4-ильную группу, пиразол-5-ильную группу, триазол-5-ильную группу, пиразин-2-ильную группу или пиридин-4-ильную группу. В предпочтительных соединениях изобретения C_{u_5} представляет собой пиримидин-4-ильную группу.

Предпочтительно, C_{u_6} представляет собой



C_{u_6} предпочтительно представляет собой 3-пиридинильную группу, 4-пиридинильную группу, пиридазин-4-ильную группу, пиразин-2-ильную группу или пиримидин-4-ильную группу, при этом следует понимать, что эти гетероарильные группы замещены группой, выбранной из $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; гидрокси(C_1-C_6)алкила; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкила; или $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$. Более предпочтительно C_{u_6} представляет собой 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ильную группу или 2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ильную группу.

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

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

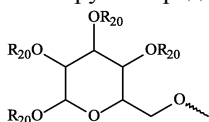
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R_{15} и R_{16} представляют собой атом водорода и R_{17} представляет собой группу $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; группу $-O-P(O)(OR_{20})_2$; группу $-O-P(O)(O)_2$; гидроксигруппу; гидрокси(C_1-C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$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

В предпочтительном варианте осуществления изобретения "гетероциклоалкил" согласно определению для R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом следует понимать, что полученное в результате кольцо может быть замещено 1-5 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, гидрокси или гидрокси(C_1-C_6)алкила.

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

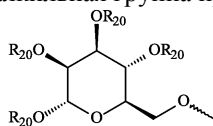
В предпочтительных соединениях изобретения R_{16} представляет собой гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$, где p и q являются такими, как определено для формулы (I); группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-CH_2-O-$

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



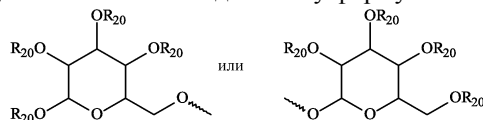
где каждый R_{20} является независимым.

Более предпочтительно гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы



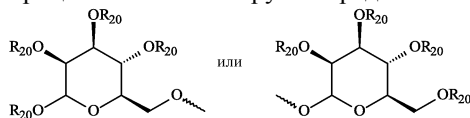
где каждый R_{20} является независимым.

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



где каждый R_{20} является независимым.

Более предпочтительно гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы



где каждый R_{20} является независимым.

Из числа предпочтительных соединений изобретения могут быть упомянуты:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[2-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]пиримидин-4-ил} метокси)фенил]пропановая кислота;

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

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

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

4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбоксо-2-{{(5*S*_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]феноксо} метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфат;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

{3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}-пропановая кислота;

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

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

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

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

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

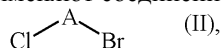
4-[4-({2-[(2*R*)-2-карбоксит-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси}метил)пиримидин-2-ил]фенилфосфата динатриевая соль;

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

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

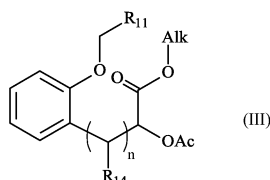
(2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2'-(гидроксиметил)-2,5'-бипиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота.

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

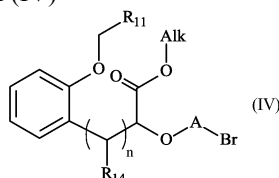


где А является таким, как определено для формулы (I), в которой 1 означает место присоединения к атому хлора и 2 означает место присоединения к атому брома,

в котором это соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением формулы (III)

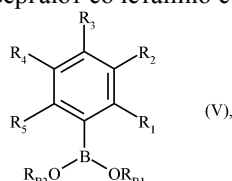


где значения R_{11} , R_{14} и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкильную группу, с получением соединения формулы (IV)

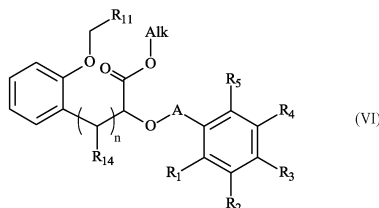


где значения R_{11} , R_{14} , A и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше,

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



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



где значения R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{14} , A и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше,

Alk-O-C(O) - сложноэфирную функцию соединения формулы (VI) гидролизуют с получением карбоновой кислоты, которую можно подвергнуть реакции со спиртом формулы R_8' -OH или хлорированным соединением формулы R_8' -Cl, где R_8' представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_8) алкильную группу, группу $-CHR_aR_b$, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил (C_1 - C_6) или группу гетероарилалкил (C_1 - C_6), где значения 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, или превратить при необходимости в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, и необязательно разделить на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения, при этом подходящие группы исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза, такие как гидрокси, amino, могут быть защищены с последующим снятием защиты в соответствии с требованиями синтеза.

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

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

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

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

рака легкого.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Из числа фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты более конкретно те, которые подходят для перорального, парентерального, назального, чрес- или транскожного, ректального, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, капсулы, 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 может быть использована комбинация соединения формулы (I) с ингибитором EGFR, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

Предпочтительно также может быть использована комбинация соединения формулы (I) с ингибитором mTOR/PI3K, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

Предпочтительно может быть использована комбинация соединения формулы (I) с ингибитором MEK, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

Предпочтительно может быть использована комбинация соединения формулы (I) с ингибитором HER2, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

Предпочтительно может быть использована комбинация соединения формулы (I) с ингибитором RAF, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

Предпочтительно может быть использована комбинация соединения формулы (I) с ингибитором EGFR/HER2, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

Особенно предпочтительно может быть использована комбинация соединения формулы (I) с таксаном, а также фармацевтические композиции, содержащие такой тип комбинации.

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

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

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

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

Фрагменты антител следует понимать как фрагменты Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc типа или диатела, которые обычно имеют такую же специфичность связывания, что и антитело, из которого они происходят. В соответствии с настоящим изобретением, фрагменты антител изобретения могут быть получены исходя из антител с помощью методов, таких как переваривание ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или посредством расщепления дисульфидных мостиков с помощью химического восстановления. Другим путем, фрагменты антител, включенных в настоящее изобретение, могут быть получены с использованием методик генетической рекомбинации, также хорошо известной 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 (Skeggs 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 по-

стратсионных 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® R_f Gold High Performance).

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

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

Операции очистки с помощью препаративной ВЭЖХ выполняли на системе Armen Spot Liquid Chromatography с Gemini-NX® 10 мкм C18, 250×50 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-спектрологии (ВЭЖХ-МС) на приборе Agilent HP1200 с Agilent 6140 квадрупольным ЖХ/МС, работая с электрораспылительной ионизацией в режиме положительных или отрицательных ионов. Диапазон сканирования молекулярных масс составлял от 100 до 1350. Параллельное УФ-детектирование проводили на 210 нм и 254 нм. Образцы вводили в виде 1 мМ раствора в ACN, или в смеси ТГФ/Н₂О (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.

¹Н-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. ¹Н 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 5975С, используя 15×0.25 мм колонку с 0.25 мкм покрытием HP-5MS и гелием в качестве газа-носителя. Источник ионов: EI⁺, 70 эВ, 230°C, квадруполь: 150°C, интерфейс: 300°C.

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

Элементарные анализы выполняли на элементном анализаторе Thermo Flash EA 1112.

Перечень сокращений

(Сокращение - название)

Ac - ацетил;

AIBN - 2-[(1-циано-1-метилэтил)азо]-2-метилпропаннитрил;

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

ДХМ - метиленхлорид;

DIPA - диизопропиламин;

ДМФА - диметилформаид;
 DSC - N,N'-дисукцинимидилкарбонат;
 экв. - эквивалент;
 Et - этил;
 HMDS - гексаметилдисилазан;
 iPr - изопропил;
 Me - метил;
 MeCN - ацетонитрил;
 NBS - N-бромсукцинимид;
ⁿBu - н-бутил;
 Ph - фенил;
 PPh₃ - трифенилфосфин;
 к.т. - комнатная температура;
 tBu - трет-бутил;
 tBuXPhos - 2-ди(трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил;
 TEA - триэтиламин;
 ТГФ - тетрагидрофуран.
 Общая методика I.
 Стадия А.

1 экв. соединения Синтеза 1, 2 экв. подходящего производного бороновой кислоты, 2 экв. карбоната цезия и 0.1 экв. дихлорида бис(PPh₃)палладия(II) помещали в колбу. Добавляли смесь 1,4-диоксана и воды (4:1, 10 мл/ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и рН доводили до 6 с помощью 2 М водного раствора HCl и затем экстрагировали с помощью ДХМ. Летучие компоненты из отделенной органической фазы упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ и метанол в качестве элюентов.

Стадия В.

Полученное промежуточное соединение растворяли в смеси диоксан-вода 1:1 (10 мл/ммоль) и добавляли 10 экв. LiOH × H₂O. Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли соляным раствором, нейтрализовали 2 М водным раствором HCl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже.

Общая методика II.

Стадия А.

1 экв. соединения Синтеза 2 или 1 экв. соединения Синтеза 3, 2 экв. подходящего спирта (если не указано иное) и 2 экв. PPh₃ растворяли в сухом толуоле (0.2 М для фенола). Добавляли 2 экв. ди-трет-бутил азодикарбоксилата и смесь перемешивали при 60°C под азотом до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении и сырое промежуточное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии, используя этилацетат и метанол в качестве элюентов.

Стадия В.

Полученное промежуточное соединение растворяли в смеси диоксан-вода 1:1 (10 мл/ммоль) и добавляли 10 экв. LiOH × H₂O. Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли соляным раствором, нейтрализовали 2 М водным раствором HCl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже.

Общая методика III.

Стадия А.

К раствору 1 экв. соединения Синтеза 5 в сухом ацетонитриле (15 мл/ммоль) добавляли 1.5 экв. DSC и 3 экв. TEA и смесь перемешивали в течение одного часа при к.т. К полученной в результате смеси добавляли 2 экв. подходящего амина и дополнительно перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь инжестировали непосредственно на силикагелевую колонку для флэш-хроматографии (160 г/ммоль, кондиционировали с помощью EtOAc) и хроматографировали с использованием EtOAc и MeOH (содержащего 1.2% NH₃) в качестве элюентов.

Стадия В.

Продукт стадии А растворяли в смеси диоксан-вода (1:1, 10 мл/ммоль) и добавляли 10 экв. LiOH ×

H₂O. Смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 2 М раствором HCl и инжестировали непосредственно на RP18 колонку и хроматографировали с использованием 5 мМ водного раствора NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереомер, элюирующийся позже.

Общая методика IV.

Стадия А.

1 экв. подходящего фенольного производного, 2 экв. подходящего спиртового производного и 2 экв. PPh₃ растворяли в сухом толуоле (0.2 М для фенола) в атмосфере N₂, затем добавляли 2 экв. ди-трет-бутил азодикарбоксилата и смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Стадия В.

1 экв. фенольного производного, полученного на Стадии А, растворяли в сухом ТГФ. Раствор охлаждали до -78°C под аргоном и затем по каплям добавляли 1.2 экв. ⁿBuLi (1.6М в гексане). Спустя 15 мин по каплям добавляли 1.5 экв. 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. Охлаждающую баню удаляли и смеси давали медленно нагреться до к.т. Затем смесь гасили раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов.

Общая методика V.

1 экв. соединения синтеза 1, 3 экв. подходящего производного бороновой кислоты, 4.5 экв. карбоната цезия и 0.15 экв. дихлорида бис(PPh₃)палладия(II) в диоксане (30 мл/ммоль) и воде (15 мл/ммоль) перемешивали в атмосфере N₂ при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем добавляли 20 экв. LiOH × H₂O (832 мг/ммоль) и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором, значение pH доводили до 6, используя 1М раствор HCl, затем смесь фильтровали и осадок промывали диоксаном. Летучие компоненты фильтрата упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 25 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов.

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

Стадия 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 нагретому до 60°C перемешиваемому раствору в течение 1 ч 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). Полученную в результате суспензию охлаждали до к.т., отфильтровывали, промывали смесью уксусной кислоты и воды (5:1) и затем диэтиловым эфиром. Полученное в результате бежевое кристаллическое твердое вещество сушили на воздухе с получением 6-йод-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.57 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ 168.3, 155.9, 146.1, 130.8, 126.7, 76.4.

Стадия В. 4-Хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

В 1 л круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и CaCl₂-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 (из Стадии А) (0.27 моль). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 1 ч. Полученную в результате суспензию охлаждали до 10°C, фильтровали 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 с получением 4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидина в виде бежевого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ 172.3, 152.9, 151.9, 131.1, 128.9, 86.5.

Стадия С. 5-Бром-4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидин.

В 1 л круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром и барботажным устройством, загружали 600 мл MeCN. Добавляли 84.9 г 4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидина (из Стадии В) (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 с получением 5-бром-4-хлор-6-йодтиено[2,3-d]пиримидина в виде бежевого кристаллического твердого вещества.

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

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

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

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

Стадия E. [2-(Бромметил)фенил]ацетат.

60.07 г 2-метилфенилацетата (400 ммоль) и 106.8 г NBS (600 ммоль) помещали в 1 л колбу. Добавляли 500 мл циклогексана и затем при интенсивном перемешивании в течение 30 мин добавляли 3.284 г AIBN (20 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения, затем охлаждали до к.т. Осадок отфильтровывали и промывали циклогексаном. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт использовали на Стадии B без дополнительной очистки. Стадия F: этил 2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноат 23.10 г безводного LiCl (545 ммоль) и 65.36 г безводного ZnCl_2 (479.6 ммоль) помещали в 2 л колбу, затем сушили при 160°C при давлении 0.1 мм Hg в течение 1 часа. После охлаждения до к.т., в атмосфере аргона добавляли 26.49 г магниевой стружки (1090 ммоль) и 1 л сухого, предварительного охлажденного (0°C) ТГФ. Полученную в результате смесь погружали в ледяную баню и затем перемешивали в течение 30 мин.

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

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

Стадия G. Этил (2R)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноат и этил (2S)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

Энантиомеры этил 2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (из Стадии F) разделяли с помощью хиральной хроматографии. Колонка: OD; элюенты: гептан/ EtOH ; энантиомер, элюирующийся раньше, собирали в качестве этил (2S)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата с 99.8% ee, и энантиомер, элюирующийся позже, собирали в качестве этил ((2R)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата с 99.9% ee.

Стадия H. (4-Бром-2-хлорфенокси)-триметилсилан.

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

Стадия I. 4-Бром-2-хлор-3-метилфенол.

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

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

Стадия J. (4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилан.

20.8 г HMDS (129 ммоль) добавляли к раствору 19.0 г 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (из Стадии I) (86.0 ммоль) в 150 мл сухого ТГФ. Смесь перемешивали при 85°C под баллонным аргоном в течение 1.5 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилан использовали без дополнительной очистки.

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

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

Раствор 25.2 г (4-бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметилсилана (из Стадии J) (86.0 ммоль) в 250 мл сухого ТГФ охлаждали до -78°C под аргоном и затем по каплям добавляли 38 мл раствора ⁿBuLi в гексанах (2.5M, 94.6 ммоль). 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 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 10.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).

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

10.0 г 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (из Стадии K) (37.2 ммоль), 8.7 г 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (60.3 ммоль) и 15.8 г 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 в течение 1.5 ч. 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 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]-4-метилпиперазина в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 7.56 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.29 (br s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

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

9.06 г этил ((2R)-2-ацетокси-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (из Стадии G, 36 ммоль), 7.12 г 2-хлор-4-(хлорметил)пиримидина (44 ммоль), 5.97 г K₂CO₃ (44 ммоль) и 1.22 г KI (1.22 ммоль) помещали в 250 мл колбу. Добавляли 70 мл ДМФА и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем реакционную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил ((2R)-2-ацетокси-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропаноата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (td, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.07 (qm, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.09 (t, 3H).

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

8.568 г этил ((2R)-2-ацетокси-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропаноата (из Стадии M) (23 ммоль) растворяли в 100 мл этанола, затем добавляли 1.8 мл раствора этилата натрия (1.0M в этаноле) и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органику сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил ((2R)-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.00 (dm, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.11 (t, 3H).

Стадия O. Соединение синтеза 1.

17.18 г 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина (из Стадии D, 50 ммоль) и 18.52 г этил ((2R)-3-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноата (из Стадии N, 55 ммоль) растворяли в 250 мл сухого ТГФ, затем добавляли 48.87 г Cs₂CO₃ (150 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем добавляли 2.17 г 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]-4-метилпиперазина (из Стадии L, 55 ммоль), 560 мг AtaPhos (2.5 ммоль) и 250 мл H₂O и смесь перемешивали под азотом при 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутст-

вия дальнейшего превращения. Затем смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт отделяли с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc и MeOH (содержащий 1.2% NH_3) в качестве элюентов. Соединение синтеза 1 получали в виде смеси атропоизомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8.87(dd, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29-4.11 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.15-2.15 (br s, 8H), 3.13 (dd, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (t, 3H). $(\text{M}+2\text{H})^{2+} = 416.1197$.

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

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

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 9.65 (br s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.94-6.90 (dm, 1H), 6.78-6.73 (tm, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.26-4.00 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.42 (br s, 3H), 3.00-2.30 (br s, 8H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (t, 3H). $(\text{M}+2\text{H})^{2+} = 445.1524$.

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

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

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.03-2.41 (m, 13H), 2.56 (dd, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.05 (t, 3H). $(\text{M}+2\text{H})^{2+} = 445.1517$.

Синтез 4а. 2-[2-[2-(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

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

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

Синтез 4б. 2-[2-[2-(2-Метоксиэтокси)этокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

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

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

Синтез 4с. 2-[2-[2-[2-(2-Метоксиэтокси)этокси]этокси]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Используя Общую методику IV, 2-йодфенол в качестве подходящего фенола и 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанол в качестве подходящего спирта, получали соединение Синтеза 4с.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 7.48 (dm, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 6.94 (dm, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.71-3.39 (m, 8H), 3.22 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).

Синтез 4д. 2-[2-(2-Метоксиэтоксиметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Стадия А. 1-Бром-2-(2-метоксиэтоксиметил)бензол.

К 20 мл 2-метоксиэтанола (672 ммоль, 20 экв) при 0°C небольшими порциями добавляли 4.03 г глицерина натрия (100.8 ммоль, 60% в масле, 3 экв.). После 30 мин перемешивания добавляли 8.40 г 1-бром-2-(бромметил)бензола (33.6 ммоль, 1 экв.), затем реакционную смесь снимали с охлаждающей бани и дополнительно перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 1-бром-2-(2-метоксиэтоксиметил)бензола.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4д.

Продукт из Стадия А превращали в подходящий сложный эфир бороновой кислоты, используя Общую Методику IV, Стадия В, с получением соединения Синтеза 4д.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7.80 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.66 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

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

Стадия А. 2-[2-[(2-Йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропиран.

К раствору 2.34 г (2-йодфенил)метанола (10 ммоль, 1 экв.) в 25 мл сухого ДМФА при 0°C небольшими порциями добавляли 440 мг гидрида натрия (11 ммоль, 60% в масле, 1.1 экв.). После 30 мин перемешивания добавляли 2.5 г 2-(2-бромэтокси)тетрагидропирана (12 ммоль, 1.2 экв.), затем реакцию смесь снимали с охлаждающей бани и дополнительно перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением 2-[2-[(2-йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропирана.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H)

Стадия В. Соединение Синтеза 4e.

К раствору 1.0 г продукта из Стадия А (2.76 ммоль, 1 экв.) в 15 мл сухого ТГФ при 0°C в течение 2 мин добавляли 4.24 мл раствора $^1\text{PrMgCl} \times \text{LiCl}$ (5.52 ммоль, 1.3М в ТГФ, 2 экв.). После 10 мин перемешивания добавляли 1.40 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6.9 ммоль, 2.5 экв.) и затем смесь перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4e.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.68 (t, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 4H)

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

Стадия А. 4-[(2-Бромфенил)метоксиметил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан.

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

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 4.65 (dd, 2H), 4.36 (qui, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4f.

Продукт из Стадия А превращали в подходящий сложный эфир бороновой кислоты, используя Общую методику IV, Стадия В, с получением соединения Синтеза 4f.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7.65 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.68 (dd, 2H), 4.20 (qui, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.30 (s, 12H), 1.26 (s, 3H).

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

Стадия А. 2-[2-[(3-Йодфенил)метокси]этокси]тетрагидропиран.

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

Стадия В. Соединение Синтеза 4g.

К раствору 1.0 г продукта из Стадия А (2.76 ммоль, 1 экв.) в 15 мл сухого ТГФ при 0°C в течение 2 мин добавляли 4.24 мл раствора $^1\text{PrMgCl} \times \text{LiCl}$ (5.52 ммоль, 1.3М в ТГФ, 2 экв.). После 10 мин перемешивания добавляли 1.40 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6.9 ммоль, 2.5 экв.), затем смесь перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 1.94-1.47 (m, 6H), 1.37 (s, 12H).

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

К раствору 880 мг (4 ммоль, 1 экв.) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола и 1371 мг (5.0 ммоль, 1.25 экв.) [2-метокси-1-(метоксиметил)этил] 4-метилбензолсульфоната в 16 мл ДМФА добавляли 1954 мг (6.0 ммоль, 1.5 экв.) карбоната цезия и смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч, затем при 85°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 25 мл соляного раствора и смесь экстрагировали 3x25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4h. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_5$: 322.1952; найдено: 323.2025 (M+H).

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

К раствору 880 мг (4 ммоль, 1.0 экв.) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола и 1371 мг (5.0 ммоль, 1.25 экв.) [2-метокси-1-(метоксиметил)этил] 4-метилбензолсульфоната в 16 мл ДМФА добавляли 1954 мг (6.0 ммоль, 1.5 экв.) карбоната цезия и смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 25 мл соляного раствора и смесь экстрагировали 3x25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4i. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_5$: 322.1952; найдено: 323.2036 (M+H).

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

Стадия А. Метил 2,3,4-три-О-ацетил- α -D-маннопиранозид.

2.25 г (4 ммоль) метил 2,3,4-три-О-ацетил-6-трифенилметил- α -D-маннопиранозид при 85°C растворяли в 30 мл уксусной кислоты, затем добавляли 15 мл воды и смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., затем выливали в ледяной соляной раствор. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением метил 2,3,4-три-О-ацетил- α -D-маннопиранозид.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): 5.11-5.03 (m, 3H), 4.85 (t, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.11-1.91 (s, 9H).

Стадия В. Соединение Синтеза 4j.

Исходя из метил 2,3,4-три-О-ацетил- α -D-маннопиранозид и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия А, получали соединение Синтеза 4j.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): 7.31 (t, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.15-1.92 (s, 9H), 1.29 (s, 12H).

Синтез 4k. 4,4,5,5-Тетраметил-2-[3-[[2S]-3,4,5,6-тетраметокситетрагидропиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3,2-диоксаборолан.

Стадия А. Метил-6-трифенилметил 2,3,4-три-О-метил- α -D-маннопиранозид.

К раствору 8.08 г (18.51 ммоль) метил 6-трифенилметил- α -D-маннопиранозид в 150 мл ДМФА при 0°C по частям добавляли 2.89 г гидрида натрия (60% в минеральном масле, 72.2 ммоль, 3.9 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли 5.20 мл MeI (11.8 г, 83.3 ммоль, 4.5 экв.) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 10 мл MeOH, перемешивали в течение 15 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 200 мл воды и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением метил-6-трифенилметил 2,3,4-три-О-метил- α -D-маннопиранозид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 7.44-7.23 (m, 15H), 4.85 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (t, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.1 (dd, 1H).

Стадия В. Метил 2,3,4-три-О-метил- α -D-маннопиранозид.

1.914 г метил-6-трифенилметил 2,3,4-три-О-метил- α -D-маннопиранозид (4.0 ммоль) растворяли в 30 мл уксусной кислоты при 85°C, затем добавляли 15 мл воды и смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в ледяной соляной раствор. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением метил 2,3,4-три-О-метил- α -D-маннопиранозид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 4.72 (d, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.22 (m, 1H).

Стадия С. Соединение Синтеза 4к.

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

Синтез 4л. [(2R)-4,5-Диацетокси-6-метокси-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]тетрагидропиран-3-ил]ацетат.

Исходя из метил 2,3,4-три-О-ацетил- α -D-маннопиранозид (из Синтеза 4j, Стадия А) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола, используя Общую Методику IV, Стадия А, получали соединение Синтеза 4л.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 7.60 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.23 (t, 1H), 5.13 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.14-1.92 (s, 9H), 1.27 (s, 12H).

Синтез 4м. 4,4,5,5-Тетраметил-2-[4-[(2S)-3,4,5,6-тетраметокситетрагидропиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3,2-диоксаборолан.

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

Синтез 4н. [(2R)-4,5,6-Триацетокси-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метил]тетрагидропиран-3-ил]ацетат.

Стадия А. 1,2,3,4-тетра-О-Ацетил- α/β -D-маннопираноза.

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

Стадия В. Соединение Синтеза 4п.

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

Синтез 4о. [(3R,4S,6S)-3,4,5-Триацетокси-6-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]тетрагидропиран-2-ил]метилацетат.

Синтез 4р: [(2R,3aS,6R,7S)-6,7-диацетокси-2-метил-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-5,6,7,7а-тетрагидро-3аН-[1,3]диоксол[4,5-б]пиран-5-ил]метилацетат.

Стадия А. 1-Бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α/β -D-маннопираноза.

1 мл уксусного ангидрида добавляли к 30 мл НВг в уксусной кислоте (33%) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор 7.50 г 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- α/β -D-маннопиранозы (19.2 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов, затем при к.т. в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и выливали на 100 мл смеси лед-вода. Смесь разбавляли 120 мл ДХМ и затем фазы разделяли. Органический слой промывали ледяной водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и снова водой. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α/β -D-маннопиранозы.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 6.77 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.35 (dd, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.25

(dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

Стадия В. соединения Синтезов 4о и 4р.

К раствору 819 мг [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (3.50 ммоль, 1 экв.), 2015 мг 1-бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α/β -D-маннопиранозы (4.90 ммоль, 1.4 экв.), 467 мг s-коллидина (3.85 ммоль, 1.1 экв.) в 100 мл ДХМ при -78°C по каплям добавляли 1708 мг трифторметансульфоната серебра (6.65 ммоль, 1.9 экв.) в 15 мл толуола и смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Смеси давали медленно нагреться до к.т. (3 ч) и затем перемешивали в течение 10 ч. Смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат в качестве элюентов с получением соединения Синтеза 4о в качестве продукта, элюирующегося первым.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 7.69 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.15-5.10 (m, 3H), 4.96 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.12-1.91 (s, 12H), 1.29 (s, 12H);

и соединения Синтеза 4р в качестве продукта, элюирующегося позже. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 7.63 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 5.32 (dd, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.54 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.01-1.97 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

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

113 мг (5-бромпиримидин-2-ил)метанола (0.6 ммоль) и 609 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2.4 ммоль) растворяли в 6 мл диоксана, затем добавляли 353 мг КОАс (3.6 ммоль) и 66 мг PdCl₂·dppf (0.09 ммоль). Смесь перемешивали под азотом при 60°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь использовали без дальнейшей обработки. МС (М+Н): 237.1.

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

Используя Общую методику I, Стадия А, и [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол в качестве подходящего сложного эфира бороновой кислоты, соединение Синтеза 5 получали в виде смеси диастереоизомеров. МС: [М+Н]⁺ = 903.2

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

Исходя из соединения Синтеза 2, используя Общую методику I, Стадия В, получали Пример 1. МСВР: рассчитано для C₄₆H₄₂ClFN₆O₆S: 860.2559; найдено: 431.1349 (М+2Н)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 3, используя Общую методику I, Стадия В, получали Пример 2. МСВР: рассчитано для C₄₆H₄₂ClFN₆O₆S: 860.2559; найдено: 431.1371 (М+2Н)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 1 и [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола, используя Общую методику I получали Пример 3. МСВР: рассчитано для C₄₇H₄₄ClFN₆O₆S: 874.2715; найдено: 438.141 (М+2Н)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 1 и [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола, используя Общую методику I получали Пример 4. МСВР: рассчитано для C₄₇H₄₄ClFN₆O₆S: 874.2715; найдено: 438.1449 (М+2Н)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4а, используя Общую методику I получали Пример 5. МСВР: рассчитано для C₅₂H₅₂ClFN₆O₈S: 974.324; найдено: 488.1698 (М+2Н)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4б, используя Общую методику I получали Пример 6. МСВР: рассчитано для C₅₁H₅₂ClFN₆O₈S: 962.324; найдено: 482.1695 (М+2Н)²⁺.

Пример 7. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-[2-{{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}фенил}

пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота.

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

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

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

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

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

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

Исходили из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4е, используя Общую методику I, причем после завершения реакции на Стадия В значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10% водным раствором K₂CO₃, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 10. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}N_6O_7FSCl$: 918.2978; найдено: 460.1572 ($M+2H$)²⁺.

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

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

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

Исходили из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4g, используя Общую Методику I, причем после завершения реакции на Стадия В значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10% водным раствором K₂CO₃, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 12. МСВР: рассчитано для $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$: 918.2978; найдено: 460.1556 ($M+2H$)²⁺.

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

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

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

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

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

Исходили из соединения Синтеза 3 и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую методику II, причем после завершения реакции на Стадия В значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10% водным раствором K₂CO₃, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью пре-

паративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 15. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8\text{FSCl}$: 934.2927; найдено: 468.1531 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 16. Метил 6-О- $\{3-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{фенил}\}-\alpha\text{-D-маннопиранозид}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4j, используя Общую методику V получали Пример 16. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 1036.3243; найдено: 519.1696 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 17. Метил 6-О- $\{3-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{-тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{фенил}\}-2,3,4\text{-три-О-метил-}\alpha\text{-D-маннопиранозид}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4k, используя Общую методику I получали Пример 17. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{ClFN}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 1078.3713; найдено: 540.1936 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 18. Метил 6-О- $\{4-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{-тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{фенил}\}-\alpha\text{-D-маннопиранозид}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4l, используя Общую методику V получали Пример 18. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 1036.3243; найдено: 519.1714 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 19. Метил 6-О- $\{4-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{фенил}\}-2,3,4\text{-три-О-метил-}\alpha\text{-D-маннопиранозид}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4m, используя Общую методику I получали Пример 19. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{ClFN}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 1078.3713; найдено: 540.1925 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 20. 6-О- $\{4-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-Карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{фенил}\}-\text{D-маннопираноза}$.

Пример 21. 6-О- $\{2-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-Карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{фенил}\}-\text{D-манноновая кислота}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4n, используя Общую методику V Пример 20 получали в виде соединения, элюирующегося раньше. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{ClFN}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 1022.3087; найдено: 512.1611 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 21 получали в виде соединения, элюирующегося позже. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{ClFN}_6\text{O}_{12}\text{S}$: 1038.3036; найдено: 520.1604 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 22. 1,2-О- $[(1\text{R})-1-(\{4-[4-(\{2-[(2\text{R})-2\text{-Карбоксии-}2-\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{-тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}\text{этил}\}\text{феноксии}\}\text{метил}\}\text{пиримидин-}2\text{-ил}\}\text{бензил}\}\text{окси}\}\text{этилиден})-\beta\text{-D-маннопираноза}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4o, используя Общую методику V получали Пример 22. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{55}\text{H}_{56}\text{ClFN}_6\text{O}_{12}\text{S}$: 1078.335; найдено: 1079.343 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 23. (2R)-2- $\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-Хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}-3-\{2-[\{2-[4-(\alpha\text{-D-маннопиранозилокси})\text{метил}]\text{фенил}\}\text{пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{метокси}]\text{фенил}\}\text{пропановая кислота}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4p, используя Общую методику V получали Пример 23. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 1036.3243; найдено: 519.1682 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 24. (2R)-2- $\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-Хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}-3-\{2-[\{2-[4-(2\text{-гидроксиэтил})\text{фенил}]\text{пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{метокси}]\text{фенил}\}\text{пропановая кислота}$.

Исходя из соединения Синтеза 1 и $[4-(2\text{-гидроксиэтил})\text{фенил}]\text{бороновой кислоты}$, используя Общую методику I получали Пример 24. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_6\text{FSCl}$: 888.2872; найдено: 445.1512 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

Пример 25. (2R)-2- $\{[(5\text{S}_a)-5-\{3\text{-Хлор-}2\text{-метил-}4-[3-(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил})\text{этокси}]\text{фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\text{тиено}[2,3\text{-d}]пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{окси}\}-3-\{2-[\{2-[2-(2,3\text{-дигидроксипропокси})\text{фенил}]\text{пиримидин-}4\text{-ил}\}\text{метокси}]\text{фенил}\}\text{пропановая кислота}$.

Исходили из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4a, используя Общую методику I, причем после завершения реакции на Стадия В значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3 , разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 25. МСВР: рассчитано для

$C_{49}H_{48}ClFN_6O_8S$: 934.2927; найдено: 468.1536 ($M+2H$)²⁺.

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

Стадия А. Этил (2R)-2-гидрокси-3-[2-[[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

Раствор 1.01 г этил ((2R)-3-[2-[[2-(2-хлорпиримидин-4-ил)метокси]фенил]-2-гидроксипропаноата (из Синтеза 1, Стадия Е) (3 ммоль, 1 экв.), 1.17 г [2-(2-метоксиэтокси)фенил]бороновой кислоты (6 ммоль, 2 экв.), 2.93 г карбоната цезия (9 ммоль, 3 экв.) и 210 мг Pd(PPh₃)₂Cl₂ в 30 мл смеси диоксан/Н₂О (1:1) перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил ((2R)-2-гидрокси-3-[2-[[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 1.18 (t, 3H).

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

Суспензию 995 мг продукта, полученного на Стадии А, (2.2 ммоль, 1.1 экв.) 687 мг 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина (из Синтеза 1, Стадия D) (2 ммоль, 1 экв.) и 1.95 г карбоната цезия (6 ммоль, 3 экв.) в 10 мл сухого ТГФ перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил ((2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.90 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 5.79 (dd, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.14 (t, 3H).

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

К раствору 760 мг продукта, полученного на Стадии В, (1 ммоль, 1 экв.) в 10 мл сухого ДХМ при к.т. по каплям добавляли 1 мл ВВг₃ (1 ммоль, 1М в ДХМ, 1 экв.), затем смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан и EtOAc в качестве элюентов с получением этил ((2R)-2-[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.99 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 5H), 6.98 (7, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 1.28 (t, 3H).

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

К раствору 200 мг продукта Стадии С (0.27 ммоль, 1 экв.) в 4 мл смеси диоксан/Н₂О (1:1) добавляли 127 мг 1-[2-[[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]-4-метилпиперазина (из Синтеза 1, Стадия L) (0.32 ммоль, 1.2 экв.), 3.1 мг Pd(OAc)₂ (0.05 экв.), 11 мг AtaPhos (0.1 экв.) и 262 мг карбоната цезия (0.8 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc/MeOH (содержащий 1.2% NH₃) в качестве элюентов с получением этил (2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. MS: [M+H]⁺ = 933.2.

Стадия Е. Пример 26.

К раствору 120 мг продукта Стадии D (0.13 ммоль) в 4 мл смеси диоксан/Н₂O (1:1) добавляли 100 мг LiOH × Н₂O (2.6 ммоль, 20 экв.) и смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 2 М раствором HCl и затем инжестировали непосредственно на RP18 колонку, используя 5 mM водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 26. МСВР: рассчитано для C₄₈H₄₆ClFN₆O₇S: 904.2821; найдено: 453.1496 (M+2H)²⁺.

Пример 27. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси}-3-[2-{{2-{{2-{{2,3-дигидроксипропокс)метил}фенил}пиримидин-4-ил)метокси}фенил}пропановая кислота.

Исходили из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4f, используя Общую методику I, причем после завершения реакции на Стадия В значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10% водным раствором K₂CO₃, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 mM водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 27. МСВР: рассчитано для C₅₀H₅₀ClFN₆O₈S: 948.3083; найдено: 475.1621 (M+2H)²⁺.

Пример 28. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси}-3-[2-{{2-{{3-(фосфонокс)фенил}пиримидин-4-ил}метокси}фенил}пропановая кислота.

К ТГФ раствору 444 мг соединения Синтеза 2 (0.5 ммоль, 1 экв.) и 210 мкл ТЕА (1.5 ммоль, 3 экв.) в 5 мл сухого ТГФ при к.т. по каплям добавляли 140 мкл (1.5 ммоль, 3 экв.) POCl₃. После 15 мин перемешивания добавляли 5 мл гидроксида натрия (10 ммоль, 2М раствор в воде) и затем смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь инжестировали непосредственно на предварительно кондиционированную (EtOAc/MeOH [содержащий 1.2% NH₃] - 80/20) 220 г силикагелевую колонку для флэш-хроматографии, используя смеси EtOAc/MeOH (содержащий 1.2% NH₃) в качестве элюентов с градиентным методом, получая желаемый продукт в виде смеси диастереоизомеров. Диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 50 mM водный раствор NH₄HCO₃ и MeOH в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве Примера 28. МСВР: рассчитано для C₄₆H₄₃N₆O₉FPSCl: 940.2222; найдено: 471.1194 (M+2H)²⁺.

Пример 29. 4-[4-{{2-{{(2R)-2-Карбокси-2-{{(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]-пиримидин-4-ил}окси}этил}фенокс)метил}пиримидин-2-ил}фенил]фосфат.

К ТГФ раствору 444 мг соединения Синтеза 3 (0.5 ммоль, 1 экв.) и 210 мкл ТЕА (1.5 ммоль, 3 экв.) в 5 мл сухого ТГФ при к.т. по каплям добавляли 140 мкл (1.5 ммоль, 3 экв.) POCl₃. После 15 мин перемешивания добавляли 5 мл гидроксида натрия (10 ммоль, 2М в воде) и затем смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь инжестировали непосредственно на предварительно кондиционированную (EtOAc/MeOH [содержащий 1.2% NH₃] - 80/20) 220 г силикагелевую колонку для флэш-хроматографии, используя смеси EtOAc/MeOH (содержащий 1.2% NH₃) в качестве элюентов с градиентным методом, получая желаемый продукт в виде смеси диастереоизомеров. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, в качестве Примера 29 после лиофилизации. МСВР: рассчитано для C₄₆H₄₃N₆O₉FPSCl: 940.2222; найдено: 471.1188 (M+2H)²⁺.

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

Стадия А. Этил (2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[[3-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

К ДМФА раствору 178 мг соединения Синтеза 2 (0.2 ммоль) добавляли 195 мг карбоната цезия (0.6 ммоль) и 222 мг 2-(п-толилсульфонилокси)этил 4-метилбензолсульфоната (0.6 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. После экстрагирования органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc и MeOH (содержащий 1.2% NH₃) в качестве элюентов с получением этил ((2R)-2-[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси-3-[2-[[2-[[3-[2-(п-толилсульфонилокси)этокси]фенил]пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. МС: [M+H]⁺ = 1087.2.

Стадия В. Пример 30.

К раствору 120 мг продукта Стадии А (0.11 ммоль) в 4 мл смеси диоксан/Н₂O (1:1) добавляли 92 мг

LiOH × H₂O (2.2 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 2 М раствором HCl и затем инжесктировали непосредственно на RP18 колонку, используя 5 mM водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 30. МСВР: рассчитано для C₄₈H₄₆ClFN₆O₇S: 904.2821; найдено: 453.1475 (M+2H)²⁺.

Пример 31. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота.

Исходя из соединения Синтеза 3 и 2-(2-метоксиэтокси)этанола, используя Общую методику II получали Пример 31. МСВР: рассчитано для C₅₁H₅₂N₆O₈FSCl: 962.324; найдено: 482.1703 (M+2H)²⁺.

Пример 32. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановая кислота.

Исходя из соединения Синтеза 3 и 10 экв. 2-(2-гидроксиэтокси)этанола, используя Общую методику II получали Пример 32. МСВР: рассчитано для C₅₀H₅₀N₆O₈FSCl: 948.3083; найдено: 475.1613 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 3 и 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанола, используя Общую методику II получали Пример 33. МСВР: рассчитано для C₅₃H₅₆N₆O₉FSCl: 1006.3502; найдено: 504.183 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 3 и 2-(диметиламино)этанола, используя Общую методику II получали Пример 34. МСВР: рассчитано для C₅₀H₅₁N₇O₆FSCl: 931.3294; найдено: 466.6709 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 2 и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую Методику II получали Пример 35. МСВР: рассчитано для C₅₂H₅₂N₆O₈FSCl: 974.324; найдено: 488.1677 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этанола в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 36. МСВР: рассчитано для C₅₆H₆₁ClFN₇O₁₁S: 1093.3822; найдено: 547.7006 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 1-(4-пиперидил)пиперидина в качестве подходящего амина, используя Общую Методику III получали Пример 37. МСВР: рассчитано для C₅₈H₆₂ClFN₈O₇S: 1068.4135; найдено: 1069.419 (M+H)⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 2 и 10 экв. 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола, используя Общую Методику II получали Пример 38. МСВР: рассчитано для C₅₂H₅₄ClFN₆O₉S: 992.3345; найдено: 497.1748 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 2 и 10 экв. 2-(2-гидроксиэтокси)этанола, используя Общую методику II получали Пример 39. МСВР: рассчитано для C₅₀H₅₀ClFN₆O₈S: 948.3083; найдено: 475.1604 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 2 и 2-(2-метоксиэтокси)этанола, используя Общую методику II получали Пример 40. МСВР: рассчитано для C₅₁H₅₂ClFN₆O₈S: 962.324; найдено: 482.1675 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 41. МСВР: рассчитано для C₅₅H₅₉ClFN₉O₇S: 1043.3931; найдено: 522.7052 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 2-морфолиноэтанамин в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 42. МСВР: рассчитано для C₅₄H₅₆ClFN₈O₈S: 1030.3615; найдено: 516.1871 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и N',N'-диметилэтан-1,2-диамина в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 43. МСВР: рассчитано для C₅₂H₅₄ClFN₈O₇S: 988.3509; найдено: 989.3586 (M+H)⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 2-пирролидин-1-илэтанамин в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 44. МСВР: рассчитано для C₅₄H₅₆ClFN₈O₇S: 1014.3665; найдено: 508.1916 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)этанамин в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 45. МСВР: рассчитано для C₅₄H₅₇N₇O₉FSCl: 1033.3611; найдено: 517.6883 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 5 и 1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекана в качестве подходящего амина, используя Общую методику III получали Пример 46. МСВР: рассчитано для C₆₀H₆₇N₇O₁₂FSCl: 1163.4241; найдено: 582.7187 (M+2H)²⁺.

Пример 47. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-(2,3-дигидроксипропокси)фенил}-пиримидин-4-ил)метокси}фенил]-пропановая кислота.

Исходили из соединения Синтеза 2 и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, используя Общую методику II, причем после завершения реакции на Стадия В значение pH доводили до 1 с помощью 2 М водного раствора HCl и смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем смесь нейтрализовали 10% водным раствором K₂CO₃, разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже, с получением Примера 47. МСВР: рассчитано для C₄₉H₄₈N₆O₈FSCl: 934.2927; найдено: 468.1538 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 2 и 2-[(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этокси]этанола, используя Общую методику II получали Пример 48. МСВР: рассчитано для C₅₃H₅₆N₆O₉FSCl: 1006.3502; найдено: 504.1829 (M+2H)²⁺.

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

Исходя из соединения Синтеза 2 и 10 экв. 2-[(бис(2-гидроксиэтил)амино)этокси]этанола, используя Общую методику II получали Пример 49. МСВР: рассчитано для C₅₂H₅₅N₇O₈FSCl: 991.3505; найдено: 496.6833 (M+2H)²⁺.

Пример 50. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{2,3-Диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-{2-[(2-{3-[(2-(пиперидин-1-ил)этил]карбамоил)окси]ме-

тил]фенил]пиримидин-4-ил)метокси]фенил]пропановая кислота.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пример 57. 4-[4-(2-{[2-(2R)-2-Карбокси-2-{{(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]-пиримидин-4-ил]окси}этил]феноксид; метил]пиримидин-2-ил]фенилфосфата динатриевая соль.

К ТГФ раствору 444 мг соединения Синтеза 3 (0.5 ммоль, 1 экв.) и 210 мкл ТЕА (1.5 ммоль, 3 экв.) в 5 мл сухого ТГФ при к.т. по каплям добавляли 140 мкл POCl₃ (1.5 ммоль, 3 экв.). После 15 мин перемешивания добавляли 5 мл гидроксида натрия (10 ммоль, 2М раствор в воде) и затем смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Затем значение pH довели до 6 с помощью ТФУ и затем эту реакционную смесь инжестировали непосредственно на RP18 колонку, используя 50 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeOH в качестве элюентов. Собирали диастереоизомер, элюирующийся позже. После лиофилизации оставшееся белое твердое вещество суспендировали в 5 мл смеси диоксан/насыщенный раствор NH₄HCO₃ (1:1). После 1 ч перемешивания при к.т., реакционную смесь инжестировали непосредственно на RP18 колонку, используя воду и MeCN в качестве элюентов, с получением Примера 57. МСВР: рассчитано для $C_{46}H_{43}N_6O_9FPSCl$: 940.2222; найдено: 469.1054 (M-2H)²⁻.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пример 68. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[3-({(фосфоноокси)карбонил]окси} метил)фенил]пиримидин-4-ил} метокси)фенил} пропановая кислота.

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

Стадия А. Этил 1-хлорэтил карбонат.

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

Стадия В. Пример 69.

1 экв. Примера 13 растворяли в ДМФА (20 мл/ммоль) под азотом. Добавляли 6.7 экв. Cs₂CO₃ и 8 экв. этил 1-хлорэтил карбоната из Стадии А. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали отсутствия дальнейшего превращения. Смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью ДХМ, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой, используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и ацетонитрил в качестве элюентов с получением Примера 69. МСВР: рассчитано для C₅₆H₆₀ClFN₆O₁₁S: 1078.3713; найдено: 1079.3796 и 1079.3786 (M+H).

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

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

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

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

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

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

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

Пример 77. 2-О-[(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-3,4-дидеокси-3-[2-({2-[3-(гидроксиметил)фенил]пиримидин-4-ил} метокси)фенил]пентановая кислота.

Пример 78. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-

фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-(2-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)метокси)фенил]пропановая кислота.

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

Исходя из соединения Синтеза 1 и [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридил]метанола, используя Общую методику I получали Пример 79. МСВР: рассчитано для C₄₆H₄₃ClFN₇O₆S: 875.2668; найдено: 438.6428 (M+2H)²⁺.

Пример 80. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-(2-[6-(гидроксиметил)пиридазин-4-ил]пиримидин-4-ил)метокси)фенил]пропановая кислота.

Пример 81. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-(2-[6-(гидроксиметил)пиперазин-2-ил]пиримидин-4-ил)метокси)фенил]пропановая кислота.

Пример 82. (2R)-2-{{(5S_a)-5-{3-Хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-(2'-[2-(гидроксиметил)-2,5'-бипиримидин-4-ил]метокси)фенил]пропановая кислота.

Исходя из соединения Синтеза 1 и соединения Синтеза 4q, используя Общую методику I получали Пример 82. МСВР: рассчитано для C₄₅H₄₂ClFN₈O₆S: 876.2621; найдено: 439.1402 (M+2H)²⁺.

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 меченого флуоресцеином лиганда (флуоресцеин-βAla-Alx-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.

В ДМСО приготавливали 11-точечные серийные разведения каждого соединения и 2 мкл переносили в плоскостонный 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 результаты представлены в табл. 1 ниже.

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 IC₅₀ (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на 50%) и представлены в табл. 1 ниже.

Результаты показывают, что соединения изобретения являются цитотоксическими.

Таблица 1. Значения IC₅₀ ингибирования Mcl-1 (исследование с использованием поляризации флуоресценции) и цитотоксичности для клеток H929

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTT H929
Пример 1	8.4E-09	9.31E-09	Пример 19	4.95E-09	2.47E-09
Пример 2	1.32E-08	1.59E-08	Пример 20	4.35E-09	5.68E-08
Пример 3	4.05E-09	4.08E-09	Пример 21	4.85E-09	>1.50E-07
Пример 4	4.9E-09	3.64E-09	Пример 22	5.5E-09	5.97E-09
Пример 5	3.7E-09	1.65E-09	Пример 23	2.7E-09	3.97E-08
Пример 6	1.57E-08	3.25E-09	Пример 24	3.15E-09	2.55E-09
Пример 7	3.75E-09	4.45E-09	Пример 25	3.45E-09	1.00E-08
Пример 8	7.35E-09	2.07E-09	Пример 26	3.45E-09	1.72E-09
Пример 9	8.15E-09	1.40E-09	Пример 27	2.2E-09	1.39E-08
Пример 10	1.09E-08	2.79E-09	Пример 28	4.15E-09	4.84E-08
Пример 11	4.05E-09	1.99E-09	Пример 29	4.6E-09	2.27E-08
Пример 12	4.25E-09	3.82E-09	Пример 30	4.5E-09	3.60E-09
Пример 13	5.1E-09	3.59E-09	Пример 31	3.85E-09	1.68E-09
Пример 14	6.15E-09	3.37E-09	Пример 32	1.53E-08	1.68E-09
Пример 15	2.75E-09	3.59E-09	Пример 33	2.24E-08	1.18E-09
Пример 16	7.2E-09	3.71E-08	Пример 34	7.1E-09	4.76E-09
Пример 17	4.8E-09	3.03E-09	Пример 35	5.15E-09	4.76E-09
Пример 18	4.1E-09	1.39E-08	Пример 36	4.65E-09	7.59E-08
Пример 37	6.3E-09	2.05E-08	Пример 60	НО	НО
Пример 38	2.8E-09	2.76E-09	Пример 61	НО	НО
Пример 39	3.05E-09	3.25E-09	Пример 62	НО	НО
Пример 40	3.75E-09	6.15E-09	Пример 63	НО	НО
Пример 41	3.45E-09	9.08E-08	Пример 64	НО	НО
Пример 42	4.45E-09	4.45E-08	Пример 65	НО	НО
Пример 43	4.55E-09	3.11E-08	Пример 66	НО	НО
Пример 44	3.7E-09	2.87E-08	Пример 67	НО	НО
Пример 45	3.2E-09	4.58E-09	Пример 68	НО	НО
Пример 46	2.55E-09	2.34E-08	Пример 69	7.6E-08	НО
Пример 47	4.05E-09	1.82E-08	Пример 70	НО	НО
Пример 48	3.85E-09	НО	Пример 71	НО	НО
Пример 49	4.65E-09	НО	Пример 72	НО	НО
Пример 50	6.6E-09	НО	Пример 73	НО	НО
Пример 51	4.15E-09	НО	Пример 74	НО	НО
Пример 52	3.7E-09	НО	Пример 75	НО	НО
Пример 53	4.65E-9	НО	Пример 76	НО	НО
Пример 54	4.6E-09	НО	Пример 77	НО	НО
Пример 55	6.35E-09	НО	Пример 78	НО	НО
Пример 56	4.75E-09	НО	Пример 79	7.6E-09	НО
Пример 57	4.6E-09	2.27E-08	Пример 80	НО	НО
Пример 58	НО	НО	Пример 81	НО	НО
Пример 59	НО	НО	Пример 82	7.7E-09	НО

НО: не определено.

Пример С. Количественное *in vivo* определение расщепленной формы PARP.

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

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

Пример D. Противоопухолевая активность *in vivo*.

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

1×10^7 клеток АМО-1 пересаживали подкожно иммуносупрессивным мышам (штамм SCID).

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

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

Пример F. Фармацевтическая композиция: таблетки.

Соединение, выбранное из Примеров 1-82,

из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг 5 г

Пшеничный крахмал 20 г

Маисовый крахмал 20 г

Лактоза 30 г

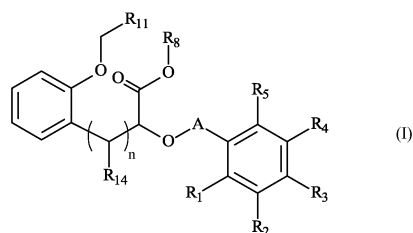
Стеарат магния 2 г

Силикагель 1 г

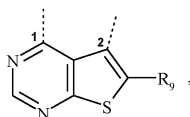
Гидроксипропилцеллюлоза 2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где А представляет собой группу



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

R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или атом галогена,

R_2 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу,

R_3 представляет собой -О-алкил(C_1 - C_6)- $NR_{10}R_{10}'$,

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,

или заместители пары (R_1, R_3) являются одинаковыми и представляют собой (C_1-C_6)алкильную группу, и заместители пары (R_2, R_4) являются одинаковыми и представляют собой атом галогена или атом водорода,

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

R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

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

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

R_{11} представляет собой $-C_{y_5}-C_{y_6}$,

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

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

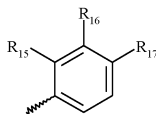
R_b представляет собой группу $-O-C(O)-O-R_c$, группу $-O-C(O)-NR_cR_c'$ или группу $-O-P(O)(OR_c)_2$,

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

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

C_{y_5} представляет собой гетероарильную группу,

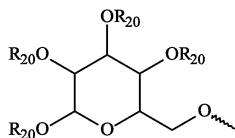
C_{y_6} представляет собой



или C_{y_6} представляет собой 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ильную группу, 2-(гидроксиметил)пиримидин-4-ильную группу, 2-(гидроксиметил)пиридин-4-ильную группу, 6-(гидроксиметил)пиридазин-4-ильную группу, 6-(гидроксиметил)пиридазин-2-ильную группу,

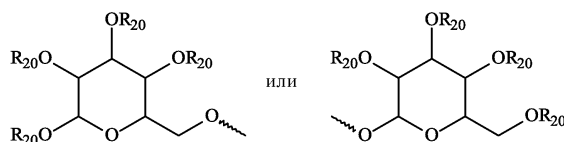
R_{15} представляет собой атом водорода; группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; метоксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметильную группу; или группу $-Y-(CH_2)_q-N(CH_2-CH_2-OH)_2$,

R_{16} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-(CH_2)_p-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-CH_2-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; группу $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $(CH_2)_t-O-X-O-P(O)(OR_{20})_2$; или $-(CH_2)_t-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, t и s означают целые числа, равные 0, и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы



в которой каждый R_{20} является независимым,

R_{17} представляет собой атом водорода; гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; гидроксипропильную группу; группу $-O-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_3$; группу $-O-CH_2-CH(CH_2OH)-OH$; группу $-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_q-H$; группу $-O-P(O)(OH)_2$; группу $-O-P(O)(O-)_2$; группу $-O-CH(CH_2-OCH_3)_2$; группу $-O-(CH_2)_2-NR_{21}R_{21}'$; группу $-CH_2-NR_{21}R_{21}'$; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; D-манноновую кислоту; $-(CH_2)_t-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой атом кислорода, s означает целое число, равное 0, t означает целое число, равное 1, и гетероциклоалкильная группа представляет собой 1,2-О-этилиден-β-D-маннопиранозу; или $-(CH_2)_t-Y-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, s означает целое число, равное 0, и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы



где каждый R_{20} является независимым,

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

Y представляет собой связь или атом кислорода,

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

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

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

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

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

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

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

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

или заместители пары (R_{24}, R_{24}') вместе с атомом азота, несущим их, образуют ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом полученное в результате кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,

p означает целое число, равное 1,

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

q означает целое число, равное 1, 2, 3 или 4,

г и s независимо означают целые числа, равные 0 или 1,

при условии, что R_{15} , R_{16} и R_{17} не могут одновременно представлять собой атомы водорода и, если R_1 представляет собой метильную группу, то R_{15} не может представлять собой метоксиэтокси группу, где "арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную 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 1-5 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, который может быть замещен гидроксигруппой, линейного или разветвленного (C_2-C_6) алкенила, линейного или разветвленного (C_2-C_6) алкинила, линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкил-S-, гидрокси, оксо, N-оксида, нитро, циано, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR''$, $-NR''$, $-(C=NR')-OR''$, линейного или разветвленного (C_1-C_6) полигалогеналкила, трифторметокси или галогена, при этом R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, и где один или несколько атомов углерода предшествующих возможных заместителей могут быть дейтерированы,

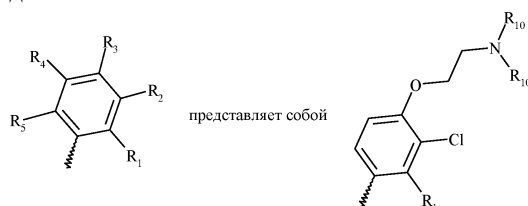
его энантимеры, диастереоизомеры и атропоизомеры, и его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединения по п.1, где R_{14} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, гидроксиметиль-

ную группу или гидроксипропиловую группу.

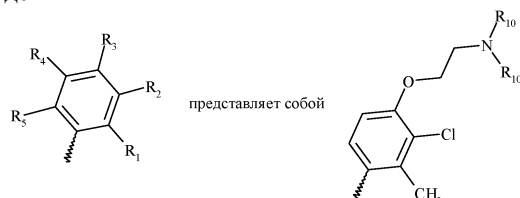
3. Соединение по п.1, где R_4 и R_5 представляют собой атом водорода.

4. Соединения по п.1, где



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

5. Соединения по п.1, где

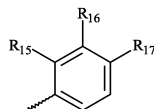


где значения R_{10} и R_{10}' являются такими, как определено в п.1.

6. Соединения по п.1, где R_8 представляет собой атом водорода, группу $-\text{CHR}_a\text{R}_b$, линейную или разветвленную (C_1 - C_8) алкильную группу или группу гетероарилалкил (C_1 - C_6).

7. Соединения по п.1, где C_{u5} представляет собой пиримидинильную группу, пиразолильную группу, триазолильную группу, пирозинильную группу или пиридинильную группу.

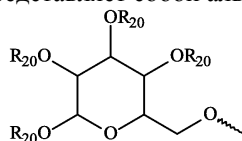
8. Соединения по п.1, где C_{u6} представляет собой



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

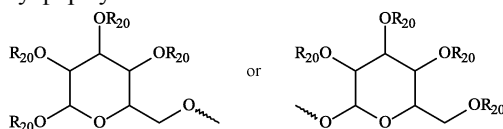
9. Соединения по п.1, где R_{16} и R_{17} представляют собой атом водорода, а R_{15} представляет собой группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-OH}$; группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-H}$; группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-CH}_3$; метоксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксиметильную группу; или группу $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH})_2$.

10. Соединения по п.1, где R_{15} и R_{17} представляют собой атом водорода, а R_{16} представляет собой гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-OH}$; группу $-\text{O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-H}$; группу $-\text{O-CH}(\text{CH}_2\text{-OCH}_3)_2$; группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-CH}_3$; группу $-\text{CH}_2\text{-O-C}(\text{O})\text{-NR}_{22}\text{R}_{23}$; группу $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}_{21}\text{R}_{21}'$; группу $-\text{CH}_2\text{-NR}_{21}\text{R}_{21}'$; группу $(\text{CH}_2)_r\text{-O-X-O-P}(\text{O})(\text{OR}_{20})_2$; или $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}-(\text{CH}_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, r и s означают целые числа, равные 0, и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы



в которой каждый R_{20} является независимым.

11. Соединения по п.1, где R_{15} и R_{16} представляют собой атом водорода, а R_{17} представляет собой гидроксигруппу; гидроксиметильную группу; гидроксипропиловую группу; группу $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-CH}_3$; группу $-\text{O-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-OH}$; группу $-(\text{CH}_2)_p\text{-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-H}$; группу $-\text{O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$; группу $-\text{O-P}(\text{O})(\text{O}')_2$; группу $-\text{O-CH}(\text{CH}_2\text{-OCH}_3)_2$; группу $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}_{21}\text{R}_{21}'$; группу $-\text{CH}_2\text{-NR}_{21}\text{R}_{21}'$; (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метоксигруппу; D-манноновую кислоту; $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}-(\text{CH}_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой атом кислорода, s означает целое число, равное 0, r означает целое число, равное 1, и гетероциклоалкильная группа представляет собой 1,2-O-этилиден- β -D-маннопиранозу; или $-(\text{CH}_2)_r\text{-Y}-(\text{CH}_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу, в которой Y представляет собой связь, s означает целое число, равное 0, r является таким, как определено для формулы (I), и гетероциклоалкильная группа представляет собой альдогексозу формулы



где каждый R_{20} является независимым.

фенил}пиримидин-4-ил)метокси]фенил}пропановую кислоту;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

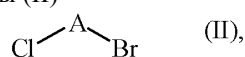
4-[4-({2-[(2R)-2-карбокси-2-{{(5S_a)-5- {3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}этил]фенокси)метил}пиримидин-2-ил]фенилфосфата динатриевую соль;

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

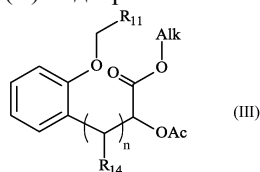
(2R)-2-{{(5S_a)-5- {3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-[2-({2-[5-(гидроксиметил)пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил}метокси}фенил}пропановую кислоту;

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

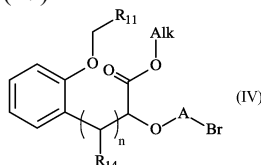
13. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества используют соединение формулы (II)



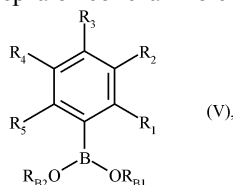
где А является таким, как определено для формулы (I), где 1 означает место присоединения к атому хлора и 2 означает место присоединения к атому брома, в котором это соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



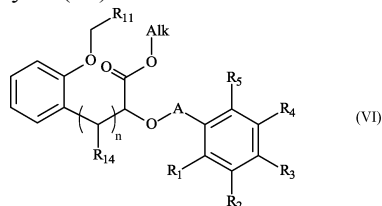
где значения R_{11} , R_{14} и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, с получением соединения формулы (IV)



где значения R_{11} , R_{14} , А и n являются такими, как определено для формулы (I), и Alk является таким, как определено выше, далее соединение формулы (IV) подвергают сочетанию с соединением формулы (V)



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



где значения R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{14} , А 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_8' -ОН или хлорированным соединением формулы R_8' -Cl, где R_8' представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_8)алкильную группу, группу $-CHR_aR_b$, арильную группу, гетероарильную группу, группу арилалкил(C_1 - C_6) или группу гетероарилалкил(C_1 - C_6), где значения R_a и R_b являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I).

14. Способ получения соединения формулы (I) по п.13, 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.

15. Способ получения соединения формулы (I) по п.13, 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.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-12 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

17. Фармацевтическая композиция по п.16 для применения в качестве проапоптотических средств.

18. Фармацевтическая композиция по п.17 для применения для лечения злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

19. Фармацевтическая композиция по п.18 для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предста-

тельной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

20. Применение фармацевтической композиции по п.16 для изготовления лекарственных средств для использования в качестве проапоптотических средств.

21. Применение фармацевтической композиции по п.16 для изготовления лекарственных средств для лечения злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

22. Применение фармацевтической композиции по п.16 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.

23. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 или его соль 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.

24. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 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.

25. Комбинация соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 с противоопухолевым средством, выбранным из генотоксичных средств, митотических ядов, антимаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по п.25 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

27. Комбинация по п.25 для применения для лечения злокачественных новообразований.

28. Применение комбинации по п.25 для изготовления лекарственных средств для лечения злокачественных новообразований.

29. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 для лечения злокачественных новообразований, требующих проведения радиотерапии.

