

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036932**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                              |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07F 9/6561</i> (2006.01) |
| <b>2021.01.18</b>                     |               | <i>A61P 35/00</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 31/661</i> (2006.01) |
| <b>201891622</b>                      |               | <i>A61K 31/519</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>C07D 495/04</i> (2006.01) |
| <b>2016.12.19</b>                     |               |                              |

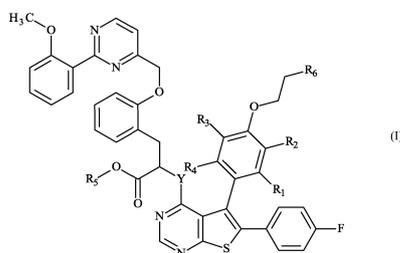
---

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


---

- |   |                    |
|---|--------------------|
| (31) <b>16/50411</b>  | (56) EP-A1-2886545 |
| (32) <b>2016.01.19</b>  |                    |
| (33) <b>FR</b>  |                    |
| (43) <b>2019.01.31</b>  |                    |
| (86) <b>PCT/EP2016/081688</b>   |                    |
| (87) <b>WO 2017/125224 2017.07.27</b>   |                    |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);<br/>ВЕРНАЛИС (P&amp;D) ЛИМИТЕД (GB)</b>  |                    |
| (72) Изобретатель:<br><b>Пацаль Аттила, Славик Зольтан,<br/>Кочи Андраш (HU), Шанрион Майя,<br/>Мараньо Ана Легисия, Женест<br/>Оливье, Демарле Дидье (FR), Балинт<br/>Балаж, Шипош Сабољч (HU)</b> |                    |
| (74) Представитель:<br><b>Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,<br/>Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов<br/>Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,<br/>Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)</b>             |                    |

- (57) Описываются соединения формулы (I)



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и Y являются такими, как определено в формуле. Лекарственные препараты. Производные аммония обладают проапоптотическими свойствами, что позволяет использовать их в патологиях, связанных с дефектом апоптоза, как, например, при лечении рака и иммунных и аутоиммунных заболеваний.

**B1****036932****036932****B1**

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

Соединения настоящего изобретения являются новыми и имеют очень ценные фармакологические характеристики 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 апоптотического типа включает в себя морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимические явления, такие как активация каспаз, которые вызывают повреждение ключевых структурных компонентов клетки, что вызывает их дизассемблирование и смерть. Регулирование процесса апоптоза является сложным и включает активацию или подавление нескольких внутриклеточных сигнальных путей (Cory и др. Nature Review Cancer 2002, 2, 647-656).

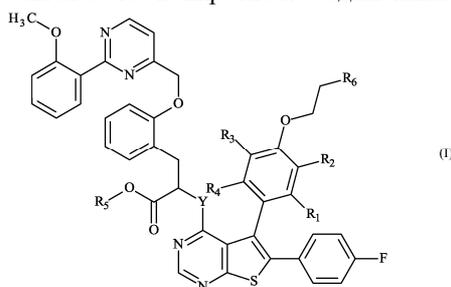
Дерегулирование апоптоза связано с некоторыми патологиями. Увеличение апоптоза связано с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия. И наоборот, дефицит в реализации апоптоза играет значительную роль в развитии рака и его хеморезистентности, при аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях и вирусных инфекциях. Соответственно отсутствие апоптоза является одной из фенотипических характерных признаков рака (Hanahan и др. Cell 2000, 100, 57-70).

Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 связаны с многочисленными патологиями. Участие белков семейства Bcl-2 описано во многих типах рака, таких как рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы и т.д. Сверхэкспрессия антиапоптотических белков семейства Bcl-2 участвует в опухолегенезе, устойчивости к химиотерапии и клиническом прогнозе пациентов, пораженных раком. Следует отметить, что Mcl-2, антиапоптотический член семейства Bcl-2, сверхэкспрессируется при различных типах рака (Begoukhim и др. Nature 2010, 899-905). Следовательно, существует терапевтическая потребность в соединениях, которые ингибируют антиапоптотическую активность белков семейства Bcl-2.

Недавно производные тиенопиримидина были описаны как мощные ингибиторы Mcl-2, используемые для лечения рака (WO 2015/097123).

Настоящее изобретение относится к новым производным аммония, которые обладают проапоптотическими свойствами, что позволяет использовать их в патологиях, связанных с дефектом апоптоза, как, например, при лечении рака и иммунных и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, соединения настоящего изобретения обладают высокой растворимостью, а также замечательными и неожиданными фармакологическими эффектами, которые могут сделать их интересными средствами борьбы с онкологией.

Настоящее изобретение относится более конкретно к соединениям формулы (I)



где

Y представляет собой -NH- группу или атом кислорода,

R<sub>1</sub> представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или атом галогена,

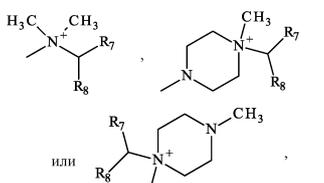
R<sub>2</sub> представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппу,

R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена,

R<sub>4</sub> представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

R<sub>5</sub> представляет собой атом водорода,

R<sub>6</sub> представляет собой группу



R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

$R_8$  представляет собой  $-O-P(O)(O^-)(O^-)$  группу,  $-O-P(O)(O^-)(OR_{10})$  группу,  $-O-P(O)(OR_{10})(OR_{10}')$  группу,  $-O-SO_2-O^-$  группу,  $-O-SO_2-OR_{10}$  группу,  $-C_{Y_2}$ ,  $-O-C(O)-R_9$  группу,  $-O-C(O)-OR_9$  группу или  $-O-C(O)-NR_9R_9'$  группу;

$R_9$  и  $R_9'$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)$  алкильную группу или линейную или разветвленную амино $(C_1-C_6)$  алкильную группу,

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

$C_{Y_2}$  представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

возможно, чтобы таким образом определенный аммоний существовал в цвиттерийной форме или имел одновалентный анионный противоион,

при этом подразумевается, что

"арил" означает фенильную или нафтильную группу,

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

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

"гетероциклоалкил" означает любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать в себя конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы,

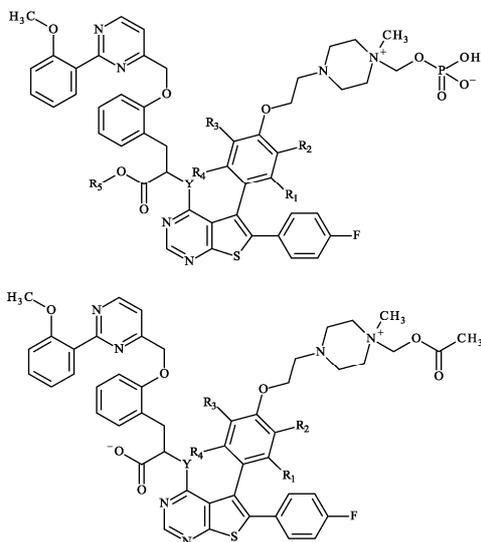
возможно, чтобы таким образом определенные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы и алкильные, алкенильные, алкинильные алкоксигруппы были замещены 1-4 группами, выбранными из линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)$  алкила, линейной или разветвленной  $(C_2-C_6)$  алкенильной группы, линейной или разветвленной  $(C_2-C_6)$  алкинильной группы, линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $(C_1-C_6)$  алкил-S-, гидрокси, оксо (или N-оксида, где это уместно), 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 подразумевается, что  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)$  алкильную группу,

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

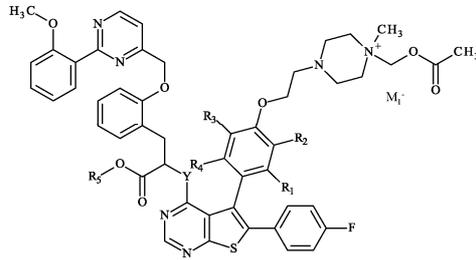
Среди фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, без каких-либо ограничений, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфоновая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, камфорная кислота и т.п.

Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, без каких-либо ограничений, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, трет-бутиламин и т.п.

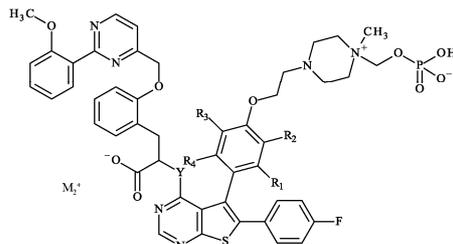
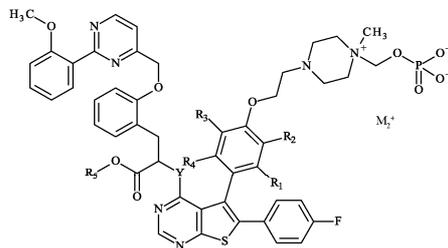
В зависимости от их электронного заряда соединения формулы (I) могут иметь цвиттерийную форму, которая означает нейтральную молекулу с положительным и отрицательным электрическими зарядами. Для соединений настоящего изобретения примеры цвиттерийной формы могут быть следующими:



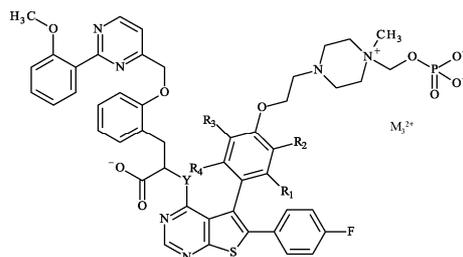
В зависимости от их электронного заряда соединения формулы (I) могут содержать один фармацевтически приемлемый одновалентный анионный противоион  $M_1^-$ , который может быть выбран из бромида, хлорида, йодида, ацетата, трифторацетата, бензоата, мезилата, тозилата, трифлата и т.п. Для соединений настоящего изобретения примером может быть следующее:



В зависимости от их электронного заряда соединения формулы (I) могут содержать один фармацевтически приемлемый одновалентный катионный противоион  $M_2^+$ , который может быть выбран из натрия, калия, лития, аммония, аминокислоты или т.п. Для соединений настоящего изобретения примерами могут быть следующие:



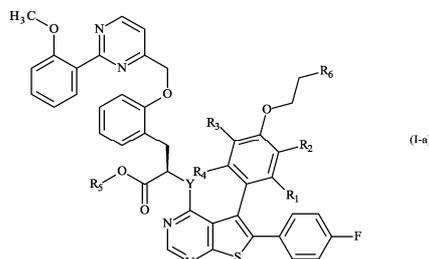
В зависимости от их электронного заряда соединения формулы (I) могут содержать один фармацевтически приемлемый двухвалентный катионный противоион  $M_3^{2+}$ , который может быть выбран из кальция, магния, алюминия, аминокислоты или т.п. или двух фармацевтически приемлемых одновалентных катионных противоионов  $M_2^+$ , идентичных или разных. Для соединений настоящего изобретения примером может быть следующее:



Y предпочтительно представляет собой атом кислорода.

Преимущественно по меньшей мере одна из групп, выбранная из  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$ , не представляет собой атом водорода.

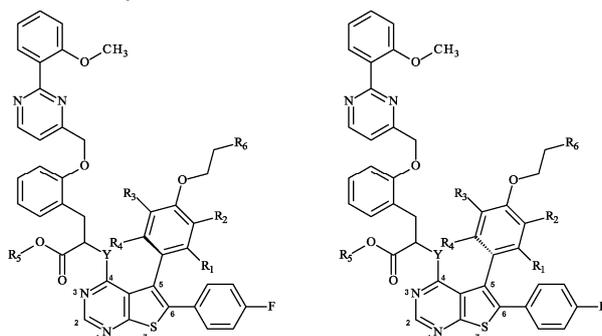
В другом варианте осуществления изобретения преимущественная возможность состоит из соединения формулы (I-a)



где  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  и  $Y$  являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительных соединениях в соответствии с изобретением  $R_1$  представляет собой линейную или разветвленную ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу или атом галогена. Более предпочтительно  $R_1$  представляет собой метильную группу, этильную группу, атом хлора или атом брома. Еще более предпочтительно  $R_1$  представляет собой этильную группу или атом брома. В частности,  $R_1$  представляет собой атом брома. Преимущественно  $R_1$  представляет собой метильную группу.

Атропизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие из-за затрудненного вращения вокруг одинарной связи, где различия в энергии из-за стерической деформации или других факторов создают барьер для вращения, который достаточно высок, чтобы обеспечить изоляцию отдельных конформеров (Bringmann и др. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5384-5427). Для соединений настоящего изобретения атропизомерами являются следующие:

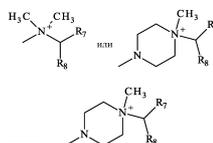


Предпочтительным атропизомером является ( $5S_a$ ).

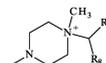
Преимущественно  $R_2$  представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную ( $C_1$ - $C_6$ )алкоксигруппу. Более предпочтительно  $R_2$  представляет собой атом хлора.

$R_3$  и  $R_4$  предпочтительно представляют собой атом водорода. В предпочтительном варианте осуществления заместители пары ( $R_1, R_4$ ) идентичны и заместители пары ( $R_2, R_3$ ) идентичны. В предпочтительных соединениях в соответствии с изобретением заместители пары ( $R_1, R_4$ ) идентичны и представляют собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, предпочтительно метильную группу, в то время как заместители пары ( $R_2, R_3$ ) идентичны и представляют собой атом водорода или атом галогена, предпочтительно атом хлора.

Преимущественно  $R_6$  представляет собой группу



Более предпочтительно  $R_6$  представляет собой группу



В предпочтительных соединениях в соответствии с изобретением  $R_7$  представляет собой метильную группу или атом водорода. Более предпочтительно  $R_7$  представляет собой атом водорода.

Преимущественно  $R_8$  представляет собой  $-O-P(O)(O^-)(OR_{10})$  группу, в которой  $R_{10}$  предпочтительно представляет собой атом водорода, бензильную группу или метильную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения  $R_8$  представляет собой  $-O-SO_2-O^-$  группу. Предпочтительно  $R_8$  представляет собой 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильную группу;  $-O-C(O)-CH_3$  группу;  $-O-C(O)-tBu$  группу;  $-O-C(O)-CH_2-NH_2$  группу;  $-O-C(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$  группу;  $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$  группу или  $-O-C(O)-N(CH_2CH_3)_2$  группу. Еще более предпочтительно  $R_8$  представляет собой  $-O-P(O)(O^-)(OH)$  группу.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются:

- {4-[2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)гнено[2,3-*α*]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил гидрофосфат;
- бензил {4-[2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-



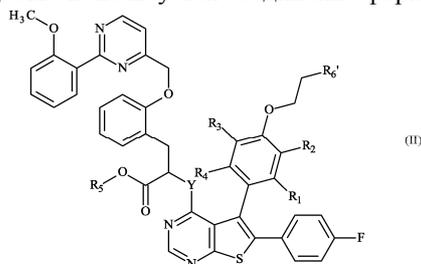


- бензил {4-[2-(3-бром-4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил фосфат;
- {4-[2-(3-бром-4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил метил фосфат;
- *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(4-{[(гидроксифосфинато)окси]метил}-4-метилпиперазин-4-ий-1-ил)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]-*D*-фенилаланин;
- {4-[2-(4-{4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат;
- {4-[2-(4-{4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат;
- {2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил}(диметил)аммоний) метил гидрофосфат;
- 1-{4-[2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} этил гидрофосфат;
- 1-{4-[2-(3-бром-4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} этил гидрофосфат;
- {1-[2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат;
- {1-[2-(3-бром-4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокси)этил]-4-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат.

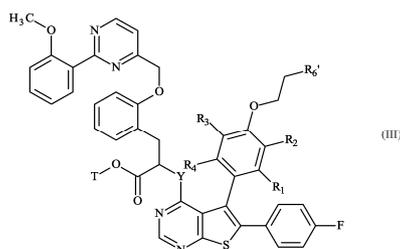
Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются:

- {4-[2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат;
- {4-[2-(3-бром-4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат;
- {2-(4-{(5*S*<sub>a</sub>)-4-[(1*R*)-1-карбокситетрагидропиримидин-2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил}(диметил)аммоний) метил гидрофосфат.

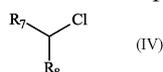
Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества используется соединение формулы (II)



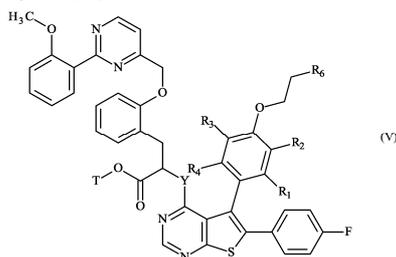
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и Y являются такими, как определено для формулы (I), и R<sub>6</sub>' представляет собой -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группу или 4-метил-пиперазинильную группу, которое подвергают реакции, защищающей функцию карбоновой кислоты, с получением соединения формулы (III)



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6'$  и  $Y$  являются такими, как определено выше, и  $T$  представляет собой защитную группу для функции карбоновой кислоты, такую как, например, параметоксibenзильную группу, которое подвергают взаимодействию с соединением формулы (IV)



где  $R_7$  и  $R_8$  являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (V)



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $T$  и  $Y$  являются такими, как определено выше, и  $R_6$  является таким, как определено в формуле (I),

которое затем подвергается реакции, снимающей защиту с карбоновой кислоты,

с получением соединения формулы (I), которое может быть очищено в соответствии с традиционной методикой разделения, которое, если желательно, превращают в его аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с традиционной техникой разделения,

при этом подразумевается, что в любой момент, который считается подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидрокси, amino...) исходных реагентов или промежуточных продуктов синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

Соединения формул (II) и (IV) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены специалистом в данной области с использованием обычных химических реакций, описанных в литературе.

Фармакологическое исследование настоящего изобретения показало, что они обладают проапоптотическими свойствами. Способность реактивировать апоптотический процесс в раковых клетках является основным терапевтическим интересом к лечению рака и иммунных и аутоиммунных заболеваний.

Более конкретно соединения настоящего изобретения будут полезны при лечении хемо- или радиорезистентных видов рака.

Среди предусмотренных способов лечения рака можно упомянуть, не подразумевая каких-либо ограничений, лечение рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака толстой кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных гемопатий, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

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

Среди фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением могут быть упомянуты более конкретно те, которые подходят для перорального, парентерального, назального, подкожного или кожного, ректального, перлингвального, глазного или дыхательного введения, особенно таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, капсулы, гранулированные препараты, лепешки, суппозитории, кремы, мази, дермальные гели и питьевые или инъекционные ампулы.

Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, характера терапевтического показания или любых сопутствующих видов лечения и находится в диапазоне от 0,01 мг до 1 г на 24 ч в один или несколько приемов.

Кроме того, настоящее изобретение относится также к комбинации соединения формулы (I) с про-

тивораковым средством, выбранным из генотоксических агентов, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител, а также к фармацевтическим композициям, включающим этот тип сочетания и их использования при изготовлении лекарственных средств для применения для лечения рака.

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

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

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

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

Преимущественно настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором RAF и также к фармацевтическим композициям, содержащим этот тип комбинации.

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

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с ингибитором протеасомы, иммуномодулятором или алкилирующим агентом, а также с фармацевтическими композициями, включающими этот тип комбинации.

Комбинацию соединения формулы (I) с противораковым средством можно вводить одновременно или последовательно. Путь введения предпочтительно представляет собой пероральный путь, и соответствующие фармацевтические композиции могут позволить мгновенное или отсроченное высвобождение активных ингредиентов. Кроме того, соединения этой комбинации можно вводить в виде двух отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит один из активных ингредиентов или в виде одной фармацевтической композиции, в которой активные ингредиенты находятся в смеси.

Соединения настоящего изобретения могут также использоваться в комбинации с лучевой терапией при лечении рака.

Наконец, соединения настоящего изобретения могут быть связаны с моноклональными антителами или их фрагментами или связаны каркасными белками, которые могут быть связаны или не связаны с моноклональными антителами.

Фрагменты антител следует понимать как фрагменты Fv, scFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, F(ab'), scFv-Fc-типа или диатела, которые обычно имеют одинаковую специфичность связывания с антителом, из которого они произошли. В соответствии с настоящим изобретением фрагменты антител настоящего изобретения могут быть получены исходя из антител такими способами, как переваривание ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или расщеплением дисульфидных мостиков путем химического восстановления. Другим способом фрагменты антител, содержащиеся в настоящем изобретении, могут быть получены методами генетической рекомбинации, также хорошо известными специалисту в данной области, или же путем синтеза пептидов с помощью, например, автоматических пептидных синтезаторов, таких как, например, компания Applied Biosystems и т.д.

Каркасные белки, которые могут быть связаны или не связаны с моноклональными антителами, понимаются как белок, который содержит или не имеет складку иммуноглобулина и который обладает связывающей способностью, подобной моноклональному антителу. Специалист в данной области знает, как выбрать каркас белка. Более конкретно известно, что, чтобы быть выбранным, такой каркас должен отображать несколько признаков, таких как следующие (Skerra, J. Mol. Recogn., 2000, 13, 167-187): филогенетически хорошая сохраняемость, прочная архитектура с хорошо известной трехмерной молекулярной организацией (такой как, например, кристаллография или ЯМР), небольшой размер, отсутствие или только низкая степень посттрансляционных модификаций, легко вырабатываемые, экспрессия и очистка. Такой белковый каркас может быть, но без ограничения, структурой, выбранной из группы, состоящей из фибронектина и преимущественно десятого домена фибронектина III типа (FNfn10), липокалина, антикалина (Skerra, J. Biotechnol, 2001, 74, 257-75), производного белка Z из домена В стафилококкового белка А, тиоредоксина А или любого белка с повторным доменом, таким как "анкириновый повтор" (Kohl и др., PNAS 2003, 100, 1700-1705), "армадиловый повтор", "лейциновый повтор" или "тетратрикопептидный повтор". Могут также упоминаться производные каркасов из токсинов (таких как, например, скорпион, насекомые, растительные или моллюсковые токсины) или ингибиторы белка синтазы оксида азота (PIN).

Следующие составы и примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают

его.

Общие методики.

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

Флэш-хроматографию проводили на ISCO CombiFlash R<sub>f</sub> 200i с предварительно упакованными картриджами с силикагелем (RediSep® R<sub>f</sub> Gold High Performance).

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

Микроволновый нагрев проводили в приборе Anton Paar MonoWave или CEM Discover®.

Препаративную очистку ВЭЖХ проводили на рентгеновской хроматографической системе Armen Spot с помощью колонки Gemini-NX® 10 мкм C18, 250×50 мм в.д., с расходом 118 мл.мин<sup>-1</sup> и с детектированием на УФ-диодной матрице (210-400 нм) с применением 25 мМ водного раствора NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

Аналитическая ЖХ-МС.

Соединения настоящего изобретения характеризировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрографии (ВЭЖХ-МС) на Agilent HP1200 с Agilent 6140 квадрупольной ЖХ/МС, работающей в положительном или отрицательном режиме ионизации электрораспылением ионов. Диапазон сканирования молекулярного веса составляет от 100 до 1350. Параллельное УФ-детектирование проводилось при 210 и 254 нм. Образцы поставляли в виде 1 мМ раствора в ацетонитриле или в тетрагидрофуране/Н<sub>2</sub>О (1:1) с петлевой инъекцией 5 мкл. Анализ ЖХ-МС проводили на двух приборах, один из которых работал с основными, а другой - с кислотными элюентами.

Основная ЖХ-МС.

Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50×3,00 мм внутр. диам. колонки при 23°C со скоростью потока 1 мл.мин<sup>-1</sup> с использованием 5 мМ бикарбоната аммония (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В) с градиентом, начиная с 100%-го растворителя А и заканчивая 100%-ным раствором растворителя В в течение различного/определенного периода времени.

Кислотная ЖХ-МС.

ZORBAX Eclipse, XDB-C18, 1,8 мкм, 50×4,6 мм внутр. диам. колонки, при 40°C со скоростью потока 1 мл.мин<sup>-1</sup>, используя 0,02 об.% водной муравьиной кислоты (растворитель А) и 0,02% об./об. муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В) с градиентом, начиная с 100% растворителя А и заканчивая 100% растворителем В в течение различного/определенного периода времени.

<sup>1</sup>H-ЯМР-измерения проводили на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц с использованием DMSO-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub> в качестве растворителя. <sup>1</sup>H-ЯМР-данные представлены в виде значений дельта, заданных в миллионных долях (м.д.), используя остаточный пик растворителя (2,50 м.д. для DMSO-d<sub>6</sub> и 7,26 м.д. для CDCl<sub>3</sub>) в качестве внутреннего стандарта. Структуры расщепления обозначены как: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), m (мультиплет), br s (широкий синглет), dd (дублет дублетов), td (триплет дублетов), dt (дублет триплетов), ddd (дублет дублета дублетов).

Комбинированную газовую хроматографию и масс-спектрометрию с низким разрешением проводили на газовом хроматографе Agilent 6850 и масс-спектрометре Agilent 5975С с использованием колонки 15 м×0,25 мм с покрытием 0,25 мкм HP-5MS и гелием в качестве газа-носителя. Ионный источник: ЕI<sup>+</sup>, 70 эВ, 230°C, квадруполь: 150°C, интерфейс: 300°C.

МС/ВР определяли на IT-TOF Shimadzu, температура источника ионов 200°C, ESI +/-, ионизационной напряжение: (+/-) 4,5 кВ. Массовое разрешение мин. 10000.

Элементные анализы проводили на элементном анализаторе Thermo Flash EA 1112.

Пример 1. {4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокситиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил гидрофосфат.

Стадия А. 4-Метоксибензил (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}фенил)пропаноат.

1.75 г (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}фенил)пропановой кислоты (2 ммоль, 1 экв.; синтезированной согласно WO 2015/097123), 1.05 г трифенилфосфина (4 ммоль, 2 экв.) и 0.5 мл 4-метоксибензилового спирта (4 ммоль, 2 экв.) растворяли в 20 мл сухого толуола, затем добавляли 0.92 г ди-трет-бутил азодикарбоксилата (4 ммоль, 2 экв.) в течение 3 мин. Полученную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно обработанную 120 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента с получением белого кристаллического вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8.63 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 5H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99-6.80 (m, 7H), 6.24 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 5.25-5.16 (m, 3H), 5.09 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.69 (br s, 4H), 2.56 (dd, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

Стадия В. трет-Бутил [4-[2-[2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-[(1R)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-1-[[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]метил]-2-оксоэтокси]-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфат.

249 мг 4-метоксибензил (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропаноата (0.25 ммоль, 1 экв.), 194 мг ди-трет-бутил хлорметилфосфата (0.75 ммоль, 3 экв.), 112 мг йодида натрия (0.75 ммоль, 3 экв.) и 62 мг NaHCO<sub>3</sub> (0.75 ммоль, 3 экв.) перемешивали в 3 мл сухого ацетона при комнатной температуре в течение ночи (в темноте). К реакционной смеси добавляли 2 мл воды и впрыскивали непосредственно на колонку RP18 с применением ацетонитрила/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов с градиентным методом. После лиофилизации получали белое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 5H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.89-6.79 (m, 5H), 6.22 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.20 (dd, 2H), 5.15 (dd, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.38 (dd, 2H), 3.32 (br s, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (br s, 4H), 1.46 (s, 9H)

Стадия С.

Пример 1.

К 150 мг трет-бутил [4-[2-[2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-[(1R)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-1-[[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]метил]-2-оксоэтокси]-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфата (0.13 ммоль, 1 экв.), растворенного в 4 мл сухого дихлорметана, добавляли 0.5 мл трифторуксусной кислоты (6.6 ммоль, 50 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением ацетонитрила/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов. После лиофилизации пример 1 получают в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>PS: 984.2485; найдено 471.1189 (M+2H).

Пример 2. Бензил {4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси]этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил фосфат.

Стадия А. Бензил [4-(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]этил)-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфат.

995 мг 4-метоксибензил (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропаноата (1 ммоль, 1 экв.) и 392 мг дибензил хлорметилфосфата (1.2 ммоль, 1.2 экв.) перемешивали в 5 мл сухого ацетонитрила при 80°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно обработанную 80 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента. Продукт получали в виде желтовато-белого кристалла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.66 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.45 (tm, 1H), 7.34-7.2 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.02 (tm, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.55 (dd, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.22 (m, 4H), 3.22-2.54 (m, 2H), 2.96-2.74 (br s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 1.84 (s, 3H).

Стадия В.

Пример 2.

435 мг бензил [4-(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d] пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси]этил)-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфата (0.36 ммоль, 1 экв.) и 560 мкл трифторуксусной кислоты (7.28 ммоль, 20 экв.) перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением ацетонитрила/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов. После лиофилизации пример 2 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>55</sub>H<sub>53</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>PS: 1074.2954; найдено 538.1565 (M+2H).

В следующих примерах 3 и 4 методика такая же, как в примере 1, с применением соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего соединения тиенопиримидина формулы (II).

Пример 3. {4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-

фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-метилфенокс)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил метил фосфат.

Пример 4. {4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлор-3-этилфенокс)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил гидрофосфат.

Пример 5. {4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокс)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил гидрофосфат.

Стадия А. 4-Метоксибензил (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3-бром-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропаноат.

1.75 г (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3-бром-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановой кислоты (2 ммоль, 1 экв.; синтезированная согласно WO 2015/097123), 1.05 г трифенилфосфина (4 ммоль, 2 экв.) и 0.5 мл 4-метоксибензилового спирта (4 ммоль, 2 экв.) растворяли в 20 мл сухого толуола, затем добавляли 0.92 г ди-трет-бутил азодикарбоксилата (4 ммоль, 2 экв.) в течение 3 мин. Полученную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно обработанную 120 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента с получением белого кристаллического вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8.63 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 5H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99-6.80 (m, 7H), 6.24 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 5.25-5.16 (m, 3H), 5.09 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.69 (br s, 4H), 2.56 (dd, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

Стадия В. трет-Бутил [4-[2-[2-бром-4-[6-(4-фторфенил)-4-[(1R)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-1-[[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]метил]-2-оксоэтокси]-5S<sub>a</sub>)-тиено [2,3-d] пиримидин-5-ил]-3-метилфенокс)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфат.

265 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.25 ммоль, 1 экв.), 194 мг ди-трет-бутил хлорметилфосфата (0.75 ммоль, 3 экв.), 112 мг йодида натрия (0.75 ммоль, 3 экв.) и 62 мг NaHCO<sub>3</sub> (0.75 ммоль, 3 экв.) перемешивали в 3 мл сухого ацетона при комнатной температуре в течение ночи (в темноте). К реакционной смеси добавляли 2 мл воды и впрыскивали непосредственно на колонку RP18 с применением ацетонитрила/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов с градиентным методом. После лиофилизации получали белое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 5H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.89-6.79 (m, 5H), 6.22 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.20 (dd, 2H), 5.15 (dd, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.38 (dd, 2H), 3.32 (br s, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (br s, 4H), 1.46 (s, 9H).

Стадия С.

Пример 5.

К 150 мг соединения вышеуказанной стадии В (0.13 ммоль, 1 экв.), растворенного в 4 мл сухого дихлорметана, добавляли 0.5 мл трифторуксусной кислоты (6.6 ммоль, 50 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением ацетонитрила/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов. После лиофилизации получали пример 5. МСВР рассчитано для C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>PS: 1048.1433; найдено 525.0791 (M+2H).

Пример 6. Бензил{4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокс)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфат.

Стадия А. Бензил[4-(2-{{3-бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенокс)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфат.

318 мг соединения, полученного на стадии А примера 5 (0.30 ммоль, 1 экв.), и 147 мг дибензил хлорметилфосфата (0.45 ммоль, 1.5 экв.) перемешивали в 1.5 мл сухого ацетонитрила при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно обработанную 80 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента. Продукт стадии А получали в виде белых кристаллов. МС: M+H=260.6.

Стадия В.

Пример 6.

К раствору 275 мг соединения вышеуказанной стадии В (0.218 ммоль, 1 экв.) в 3.5 мл дихлорметана добавляли 334 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентриро-

вали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента. Продукт затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением 25 mM водного раствора NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и MeCN в качестве элюентов. После лиофилизации пример 6 получали в виде белого твердого вещества. MSBP рассчитано для C<sub>54</sub>H<sub>50</sub>BrClF<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>PS: 1138.1903; найдено 570.1018 (M+2H).

Пример 7. {4-[2-(3-Бром-4-{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокситиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этоксид]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфеноксид}этил-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил метил фосфат.

В примере 7 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего тиенопиримидинового соединения формулы (II).

Пример 8. N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(4-{[(гидроксифосфинато)окси]метил}-4-метилпиперазин-4-ий-1-ил)этоксид]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси]-D-фенилаланин.

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

В круглодонную колбу емкостью 2 л, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружали раствор 433 мл уксусной кислоты, 13 мл серной кислоты и 87 мл воды. Добавляли 69,3 г 3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она (0.46 моль), 51.9 г периодической кислоты (0.23 моль) и 104 г йода (0.41 моль) к перемешиваемому раствору, который нагревали до 60°C в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали смесью уксусной кислоты и воды (5:1) и затем диэтиловым эфиром. Полученное бежевое кристаллическое твердое вещество сушили на воздухе. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12.57 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

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

В круглодонную колбу емкостью 1 л, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и CaCl<sub>2</sub>-трубкой, загружали 113 мл оксихлорида фосфора и 35 мл N,N-диметиланилина (0.29 моль). 75.54 г соединения вышеуказанной стадии А (0.27 моль) добавляли к смеси порциями в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до 10°C, фильтровали и промывали гексаном. Неочищенный продукт добавляли к ледяной воде и перемешивали в течение 10 мин, отфильтровывали, промывали холодной водой, диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Получали бежевое кристаллическое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

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

В круглодонную колбу емкостью 2 л, снабженную механической мешалкой, термометром и барботером, загружали 600 мл ацетонитрила. Добавляли 84,9 г соединения вышеуказанной стадии В (0,29 моль), 50,9 г N-бромсукцинимид (0,29 моль) и 8,5 мл диэтилового эфира тетрафторборной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Далее к смеси добавляли 22,9 г (0,12 моль) N-бромсукцинимид тремя порциями. После охлаждения суспензии до 0°C и дальнейшего перемешивания в течение 1 ч осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили на воздухе. Продукт получали в виде бежевого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.88 (s, 1H).

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

75.08 г соединения вышеуказанной стадии С (200 ммоль), 53.63 г 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (240 ммоль), 130 г карбоната цезия (400 ммоль), 2.245 г Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 ммоль) и 8.50 г 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (20 ммоль) помещали в колбу на 2 л. Добавляли 600 мл тетрагидрофурана и 200 мл воды и затем перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере аргона. Тетрагидрофуран выпаривали и затем продукт собирали фильтрованием. Неочищенный продукт обрабатывали ультразвуком в 250 мл ацетонитрила и снова фильтровали. Затем 5-бром-4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин кристаллизировали из этанола/тетрагидрофурана (2:1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.02 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H).

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

1 экв. соединения вышеуказанной стадии D, 2 экв. (2R)-2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты и 3 экв. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> смешивали в диметилсульфоксиде (10 мл/ммоль) и перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Смесь затем смесь разбавляли водой, подкисляли 1M раствором HCl (до pH 1 или до pH 6 в присутствии основной аминогруппы) и экстрагировали этилацетатом или осадок, образовавшийся после подкисления, выделяли фильтрованием. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением 25 mM водного NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ацетонитрила в качестве элюентов с получением (2R)-2-[[5-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12.90 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H) MS (M+H): 488.0.

Стадия F. (4-Бром-2-хлорфеноксид)-триметил-силан.

20,8 г 4-бром-2-хлорфенола (100 ммоль) растворяли в 150 мл сухого тетрагидрофурана, затем добавляли 24,2 г гексаметилдисилазана (150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере аргона в течение 1.5 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 0.26 (s, 9H).

Стадия G. 4-Бром-2-хлор-3-метил-фенол.

48 мл раствора н-бутиллития (120 ммоль, 2.5 М в гексанах) добавляли по каплям к раствору 12,1 г сухого диизопропиламина (120 ммоль) в 250 мл сухого тетрагидрофурана при -78°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре, затем по каплям добавляли 28.0 г соединения вышеуказанной стадии F (100 ммоль). Через 2,5 ч по каплям добавляли 21,3 г метилиодида (150 ммоль), затем охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 100 мл раствора  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 200 мл раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную темную массу несколько раз кипятили с обратным холодильником с чистым гексаном (150-150 мл аликвот) и декантировали, оставляя черную смолу. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении, получая 19.0 г неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

Стадия H. (4-Бром-2-хлор-3-метилфенокси)-триметил-силан.

20,8 г гексаметилдисилазана (129 ммоль) добавляли к раствору 19,0 г соединения вышеуказанной стадии H (86,0 ммоль) в 150 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при 85°C под аргоновым баллоном в течение 1.5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

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

Раствор 25,2 г соединения вышеуказанной стадии H (86,0 ммоль) в 250 мл сухого тетрагидрофурана охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и затем по каплям добавляли 38 мл раствора н-бутиллития (94,6 ммоль, 2,5 М в гексанах). Через 5 мин по каплям добавляли 19,2 г 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (103 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь медленно оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем смесь добавляли к 200 мл раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и пропускали через слой силикагеля с использованием гексана и этилацетата в качестве элюентов. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана с получением 2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).

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

10.0 г соединения вышеуказанной стадии I (37.2 ммоль), 8.7 г 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (60.3 ммоль) и 15.8 г трифенилфосфина (60.3 ммоль) растворяли в 100 мл сухого толуола и затем 27 мл диэтилазодикарбоксилата (60.3 ммоль, 40% раствора в толуоле) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и добавляли 100 мл диэтилового эфира. Осажденные белые кристаллы фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с использованием хлороформа и метанола в качестве элюентов. Полученное светло-коричневое масло кристаллизовали из гексана с получением 1-[2-[2-хлор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]-4-метилпиперазина в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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 K. (2R)-2-[[5-(5S)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты.

1 экв. соединения вышеуказанной стадии E и 3 экв. соединения вышеуказанной стадии J растворяли в смеси диоксан:вода 2:1 (10 мл/ммоль), затем добавляли 2 экв.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 5 моль%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и 0.2 экв. тетрафторбората три-трет-бутилфосфония и смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в атмосфере азота до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Смесь нейтрализовали 1M раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением 0.1%-го водного раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в качестве элюентов с получением (2R)-2-[[5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты в виде смеси диастереомеров. Смесь разделяли флэш-хроматографией с применением элюентов для HPLC (жидкостной хроматографии, основанной на гидрофильном взаимодействии). Ранее элюирующийся диастереоизомер собирали в виде (2R)-2-[[5-(5R)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-

(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты. МС (М+Н): 676.2.

Позже элюирующийся диастереоизомер собирали в виде (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты. МС (М+Н): 676.2

Стадия L. Этил (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.

4.51 г (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропановой кислоты (6.67 ммоль) растворяли в 85 мл 1.25 М НСl в этаноле и перемешивали при 40°C в течение ночи. Затем смесь осторожно разбавляли раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением дихлорметана и метанола в качестве элюентов с получением этил (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-[3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноата. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ: 9.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.60 (td, 1H), 6.39 (dd, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.54 (br, 4H), 2.36 (dd, 1H), 2.30 (br, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.10 (t, 3H). МСВР рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 703.2395; найдено 704.2450 (М+Н).

Стадия M. (E)-4-(диметиламино)-1,1-диметокси-бут-3-ен-2-он.

502,1 г 1,1-диметоксипропан-2-она (4,25 моль) и 506,4 г 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина (4,25 моль) смешивали в колбе на 2 л и перемешивали при 105°C в течение 3 ч. Образованный метанол непрерывно удаляли дистилляцией. Когда прекращение образования метанола (при температуре головки 65°C), реакционную смесь подвергали вакуумной перегонке (медленно уменьшая давление до 30 мбар) для удаления побочных продуктов и непрореагировавших исходных материалов. Неочищенный продукт перегоняли при 0.1 мбар. Фракции собирали при температуре головки между 107-118°C (температура бани 160-165°C) с получением желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ: 7.59 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

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

К смеси 1.2 экв. 2-метоксибензамидиновой соли уксусной кислоты и 1 экв. соединения вышеуказанной стадии M в сухом метаноле (0.5 мл/ммоль) добавляли порционно 1.2 экв. метилата натрия и смесь перемешивали при 75°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением 4-(диметоксиметил)-2-(2-метоксифенил)пиримидина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ: 8.93 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (s, 6H).

Стадия O. [2-(2-Метоксифенил)пиримидин-4-ил]метанол.

261 мг соединения вышеуказанной стадии N (1.0 ммоль) растворяли в 2 мл 4 М раствора НСl (в диоксане), затем добавляли 2 мл воды и эту смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем порционно добавляли 320 мг NaOH (8.0 ммоль). pH доводили до 8 с применением 10%-го раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем добавляли 76 мг боргидрида натрия (2.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь разбавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением [2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метанола. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ: 8.84 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.75 (s, 3H).

Стадия P. N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланин.

1 экв. соединения вышеуказанной стадии L, 2 экв. соединения вышеуказанной стадии O и 3 экв. трифенилфосфина растворяли в сухом толуоле (7 мл/ммоль) в атмосфере азота, затем добавляли 3 экв. ди-трет-бутилазодикарбоксилата при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов.

1 экв. полученного сложноэфирного производного растворяли в тетрагидрофуране (15 мл/ммоль), затем добавляли 10 экв. моногидрата гидроксида лития и воду (15 мл/ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. pH доводили до 6 с помощью 1 М раствора НСl, затем смесь разбавляли солевым раствором, экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением 25 мМ водного раствора  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и ацетонитрила в качестве элюентов с получением N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланина. МСВР рассчитано для  $\text{C}_{47}\text{H}_{45}\text{ClFN}_7\text{O}_5\text{S}$ : 873.2875, найдено: 437.6498 (M+2H).

Стадия Q. 4-Метоксибензил N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланинат.

1677 мг соединения вышеуказанной стадии P (1.92 ммоль, 1 экв.), 1.51 г трифенилфосфина (5.76 ммоль, 3 экв.) и 796 мг 4-метоксибензилового спирта (5.76 ммоль, 3 экв.) растворяли в 20 мл сухого толуола, затем добавляли в одной порции 1.33 г ди(трет)бутилазодикарбоксилата (5.76 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2%  $\text{NH}_3$ ) в качестве элюента. Продукт стадии Q получали в виде грязно-белых кристаллов. МСВР рассчитано для  $\text{C}_{55}\text{H}_{53}\text{ClFN}_7\text{O}_6\text{S}$ : 993.3450; найдено 497.6814 (M+2H).

Стадия R. 4-Метоксибензил N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{4-[2-(4-{(бензилокси)фосфинато]окси}-4-метилпиперазин-4-ий-1-ил)этокси]-3-хлор-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]-2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-D-фенилаланинат.

300 мг соединения вышеуказанной стадии Q (0.301 ммоль, 1 экв.) и 148 мг дибензилхлорметилфосфата (0.451 ммоль, 1.5 экв.) перемешивали в 1.5 мл сухого ацетонитрила при 40°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно подготовленную 24 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2%  $\text{NH}_3$ ) в качестве элюента. Соединение стадии R получали в виде грязно-белых кристаллов. МСВР рассчитано для  $\text{C}_{63}\text{H}_{62}\text{ClFN}_7\text{O}_{10}\text{PS}$ : 1193.3689; найдено 597.6928 (M+2H).

Стадия S.

Пример 8.

К раствору 100 мг соединения вышеуказанной стадии R (0.0837 ммоль) в 840 мкл дихлорметана добавляли 152 мкл 33%  $\text{HBr}$  в уксусной кислоте и перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали, очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2%  $\text{NH}_3$ ) в качестве элюента. Затем полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением ацетонитрила/5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в качестве элюентов. После лиофилизации пример 8 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для  $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{BrClFN}_7\text{O}_9\text{PS}$ : 983.2645; найдено 492.6377 (M+2H).

Пример 9. {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил гидрофосфат.

Стадия А. 4-Бром-2,6-дихлор-3,5-диметил-фенол.

30.16 г 4-бром-3,5-диметилфенола (150 ммоль) растворяли в смеси 75 мл 1,2-дихлорэтана и 75 мл ацетонитрила, затем добавляли порционно 40.06 г N-хлорсукцинимиды (300 ммоль, 2.0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 10.10 (s, 1H), 2.46 (s, 6H).

Стадия В. 1-Бром-3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметил-бензол.

К раствору 26.0 г соединения вышеуказанной стадии А (96.3 ммоль, 1.0 экв.) и 26.60 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (192.6 ммоль, 2.0 экв.) в 300 мл ацетонитрила добавляли 6.6 мл метил йодида (105.9 ммоль, 1.1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане, промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 3.78 (s, 3H), 2.49 (s, 6H).

Стадия С. 2-(3,5-Дихлор-4-метокси-2,6-диметил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

10.0 г соединения вышеуказанной стадии В (35.2 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 360 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота и охлаждали до -78°C сухим льдом-ацетоном. Добавляли 23.2 мл н-бутиллития (1.6 М в гексанах) (37.0 ммоль, 1.05 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 8.6 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (42.24 ммоль, 1.2 экв.) и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Ее гасили соевым раствором, экстрагировали дихлорметаном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с

получением 2-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.81 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.34 (s, 12H).

Стадия D. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)тиофен-3-карбоксилат.

3.92 г этил 4-бромтиофен-3-карбоксилата (16.68 ммоль, 1.0 экв.) и 9.9 г соединения вышеуказанной стадии C (30.0 ммоль, 1.8 экв.) растворяли в 140 мл диоксана, затем добавляли 10.87 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (33.36 ммоль, 2.0 экв.), растворенного в 40 мл воды. Затем добавляли 590 мг бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия(II) (0.83 ммоль, 0.05 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре кипения с обратным холодильником до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Затем разбавляли дихлорметаном и соевым раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)тиофен-3-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.00 (t, 3H).

$\text{MSBP (M+NH}_4^+) = 376.0538$ .

Стадия E. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-2,5-дийодтиофен-3-карбоксилат.

2.65 г соединения вышеуказанной стадии D (7.38 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 75 мл ацетонитрила, затем добавляли 2,2 мл диэтилового эфира фторборной кислоты (16,23 ммоль, 2,2 экв.) и 3,65 г N-йодсукцинимид (16,23 ммоль, 2,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-2,5-дийодтиофен-3-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.98 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 0.84 (t, 3H).

Стадия F. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-йодтиофен-3-карбоксилат.

5.29 г соединения вышеуказанной стадии E (8.66 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 90 мл сухого тетрагидрофурана, затем охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Добавляли 6.7 мл комплекса хлорид лития изопропилмагнийхлорид (1.3M в тетрагидрофуране) (8.66 ммоль, 1.0 экв.) и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Затем добавляли насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-йодтиофен-3-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.71 (s, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.99 (t, 3H).

Стадия G. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилат.

4.20 г соединения вышеуказанной стадии F (8.66 ммоль, 1.0 экв.) и 1.82 г 4-фторфенилборной кислоты (13.00 ммоль, 1.5 экв.) растворяли в 80 мл диоксана, затем добавляли 5.64 г  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (17.32 ммоль, 2.0 экв.), растворенного в 20 мл воды. Затем добавляли 500 мг тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (0,43 ммоль, 1,15 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере азота при  $80^\circ\text{C}$  до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Затем разбавляли дихлорметаном и соевым раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.58 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.03 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.00 (t, 3H).  $\text{MSBP (M+H}^+) = 453.0498$ .

Стадия H. Этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)-2-нитроттиофен-3-карбоксилат.

1.97 г соединения вышеуказанной стадии G (4.34 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 40 мл сухого ацетонитрила, затем добавляли 576 мг тетрафторборат нитрония (4.34 ммоль, 1.0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Затем разбавляли дихлорметаном и соевым раствором. После разделения фаз водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением этил 4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)-2-нитроттиофен-3-карбоксилат.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 0.88 (t, 3H).

Стадия I. Этил 2-амино-4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилат.

1.85 г соединения вышеуказанной стадии H (3.71 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в смеси 90 мл уксусной кислоты и 18 мл воды, затем добавляли порционно 2.43 г цинковой пыли (37.1 ммоль, 10 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очи-

щали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением этил 2-амино-4-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(4-фторфенил)тиофен-3-карбоксилата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 7.73 (s, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 0.72 (t, 3H).

МСВР (M+H) $^+$ =456.0598.

Стадия J. 5-(3,5-Дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

1.10 г соединения вышеуказанной стадии I (2.35 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 20 мл в формамиде и перемешивали при 150°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Затем смесь выливали в воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием с получением 5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)-3H-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 12.53 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).

МСВР (M+H) $^+$ =449.0289.

Стадия K. 4-Хлор-5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

700 мг соединения вышеуказанной стадии J (1.56 ммоль, 1.0 экв.) растворяли в 6 мл оксихлорида фосфора и перемешивали при 90°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем к неочищенному продукту добавляли ледяную воду и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием с получением 4-хлор-5-(3,5-дихлор-4-метокси-2,6-диметилфенил)-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 9.02 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).

МСВР (M+H) $^+$ =466.9954.

Стадия L. 2,6-Дихлор-4-[4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенол и 4-[4-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенол.

К перемешиваемому раствору соединения 700 мг вышеуказанной стадии K (1,50 ммоль, 1,0 экв.) в 15 мл дихлорметана добавляли 3,0 мл трибромида бора (1 М в дихлорметане) (3,0 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с применением гептана и этилацетата в качестве элюентов с получением 2,6-дихлор-4-[4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенола и 4-[4-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенола в виде смеси продуктов 37:63.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 10.14 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 4H), 1.95 (s, 6H) и 10.14 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 4H), 1.93 (s, 6H).

МСВР (M+H) $^+$ =452.9800 и 496.9287.

Стадия M. 4-Хлор-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин и 4-бром-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин.

300 мг смеси 2,6-дихлор-4-[4-хлор-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенола и 4-[4-бром-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,6-дихлор-3,5-диметилфенола (0.62 ммоль), 286 мг 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (1.98 ммоль, 3.0 экв.) и 520 мг трифенилфосфина (1.98 ммоль, 3.0) растворяли в 10 мл сухого толуола, затем добавляли 460 мг ди-трет-бутилазодикарбоксилата (1.98 ммоль, 3.0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и неочищенный промежуточный продукт очищали флэш-хроматографией с применением этилацетата и метанола в качестве элюентов с получением 4-хлор-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина и 4-бром-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина в виде смеси продуктов 35:65.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 9.02 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 4H), 4.11 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.63-2.20 (m, 8H), 2.17 (br s, 3H), 1.98 (s, 6H) и 8.94 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 4H), 4.11 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.63-2.20 (m, 8H), 2.15 (br s, 3H), 1.98 (s, 6H).

МСВР (M+H) $^+$ =579.0968 и 623.0455.

Стадия N. Этил (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-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

200 мг смеси 4-хлор-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина и 4-бром-5-[3,5-дихлор-2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидина (0.33 ммоль, 1.0 экв.), 211 мг этил (2R)-2-

гидрокси-3-[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата (0.52 ммоль, 1.58 экв.) и 202 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.62 ммоль, 1.88 экв.) растворяли в 5 мл трет-бутанола и смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Разбавляли этилацетат и затем промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата и метанола в качестве элюентов с получением этил (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-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. МС: (M+H)=951.0.

Стадия O. (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-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропановая кислота.

200 мг соединения вышеуказанной стадии N растворяли в 5 мл смеси диоксан-вода 1:1 и добавляли 145 мг моногидрата гидроксида лития (3.45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Затем разбавляли солевым раствором, нейтрализовали 2 M HCl, экстрагировали дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением 5 mM водного раствора NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ацетонитрила с получением (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-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропановой кислоты. МСВР рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>FSCl<sub>2</sub>: 922.2482, найдено: 462.1310 (M+2H).

Стадия P. (4-Метоксифенил)метил (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-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноат.

400 мг соединения вышеуказанной стадии O (0.433 ммоль, 1 экв.), 341 мг трифенилфосфина (1.30 ммоль, 3.0 экв.) и 180 мг 4-метоксибензилового спирта (1.30 ммоль, 3.0 экв.) растворяли в 5 мл сухого толуола, затем добавляли 300 мг ди(трет)бутилазодикарбоксилата (1.30 ммоль, 3.0 экв.) в одной порции. Полученную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением дихлорметана/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента с получением (4-метоксифенил)метил (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-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]пропаноата. МС: (M+H)=1043.2.

Стадия Q. Бензил [4-[2-[[2,6-дихлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-[(1R)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-1-[[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]метил]-2-оксоэтокси]тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенокси]этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфат.

428 мг соединения вышеуказанной стадии P (0.62 ммоль, 1.5 экв.) перемешивали в 4 мл сухого ацетонитрила при 40°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно обработанную 24 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента с получением бензил [4-[2-[[2,6-дихлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-[(1R)-2-[(4-метоксифенил)метокси]-1-[[2-[[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси]фенил]метил]-2-оксоэтокси]тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3,5-диметилфенокси]этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил фосфата. МС: (M+H)=1243.2.

Стадия R.

Пример 9.

К раствору 230 мг соединения вышеуказанной стадии P (0.185 ммоль) в 3 мл дихлорметана добавляли 110 мкл 33% HBr в уксусной кислоте и перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали досуха и полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением ацетонитрила/25 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов. После лиофилизации пример 9 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>PS: 1032.2251, найдено: 517.1213 (M+2H).

Пример 10. {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-3,5-диметилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил]метил гидрофосфат.

В примере 10 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего соединения тиенопиримидина формулы (II).

Пример 11. {2-(4-{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил}(диметил)амонио}метил гидрофосфат.

Стадия A. 4-Метоксибензил (2R)-2-{[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил]пропаноат.

928 мг (2R)-2-[[{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты (1.13 ммоль, 1 экв.; синтезированная согласно WO 2015/097123), 889 мг трифенилфосфина (3.39 ммоль, 3 экв.) и 468 мг 4-метоксибензилового спирта (3.39 ммоль, 3 экв.) растворяли в 12 мл сухого толуола, затем добавляли 781 мг ди(трет)бутилазодикарбоксилата (3.39 ммоль, 3 экв.) в одной порции. Полученную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента. Продукт стадии А получали в виде грязно-белых кристаллов. МСВР рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 939.2869; найдено 470.6511 (M+2H).

Стадия В. Бензил [(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси}этил)(диметил)аммоний)метил фосфат.

282 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.300 ммоль, 1 экв.) и 147 мг дибензил хлорметилфосфата (0.450 ммоль, 1.5 экв.) перемешивали в 1.5 мл сухого ацетонитрила при 40°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь впрыскивали непосредственно на предварительно подготовленную 24 г колонку кремнезема, затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2 % NH<sub>3</sub>) в качестве элюента. Соединения стадии В получали в виде грязно-белых кристаллов. МСВР рассчитано для C<sub>60</sub>H<sub>56</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>11</sub>PS: 1139.3107; найдено 570.6613 (M+2H).

Стадия С.

Пример 11.

К раствору 110 мг соединения вышеуказанной стадии В (0.0964 ммоль) в 1 мл дихлорметана добавляли 175 мкл 33% НВг в уксусной кислоте и перемешивали при 0°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь концентрировали, очищали с помощью флэш-хроматографии с применением этилацетата/метанола (с содержанием 1.2% NH<sub>3</sub>) в качестве элюента. Затем полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением ацетонитрила/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюентов. После лиофилизации пример 11 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>BrClFN<sub>5</sub>O<sub>10</sub>PS: 929.2062; найдено 465.6087 (M+2H).

В следующих примерах 12-16 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего тиенопиримидинового соединения формулы (II).

Пример 12. 1-{4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}этил гидрофосфат.

Пример 13. 1-{4-[2-(3-Бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}этил гидрофосфат.

Пример 14. {1-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-4-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил гидрофосфат.

Пример 15. {1-[2-(3-Бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-4-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил гидрофосфат.

Пример 16. {4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил}метил сульфат.

Пример 17. Трифторацетат 1-[(ацетилокси)метил]-4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 1-[(ацетилокси)метил]-4-(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфенокси)этил)-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору соединения 149 мг, полученного на стадии А примера 1 (0,150 ммоль, 1 экв.), и 33 мг хлорметилацетата (0,300 ммоль, 2,0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 22 мг йодида натрия (0,15 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшего превращения. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Продукт стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МС: M=1067.2.

Стадия В.

Пример 17.

К раствору 73 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.062 ммоль, 1 экв.) в 4 мл дихлорметана

добавляли 300 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/Н<sub>2</sub>О (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 17 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>50</sub>H<sub>49</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 947.3000; найдено 947.3001 (М).

Пример 18. 4-[2-(4-{{5S<sub>a</sub>}}-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}}метокси}-фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-{{(этоксикарбонил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ий.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2-{{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}}метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил}окси}}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-3-метилфенокси)этил)-1-{{(этоксикарбонил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 200 мг соединения, полученного на стадии А примера 1 (0.201 ммоль, 1 экв.), и 56 мг этилхлорметил карбоната (0.402 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30 мг йодида натрия (0.201 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/Н<sub>2</sub>О (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде соли - трифторацетата. МСВР рассчитано для C<sub>59</sub>H<sub>59</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S: 1097.3680; найдено 1097.3694 (М).

Стадия В.

Пример 18.

К раствору 162 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.134 ммоль, 1 экв.) в 4 мл дихлорметана добавляли 300 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/Н<sub>2</sub>О (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 18 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>51</sub>H<sub>51</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 977.3105; найдено 977.3122 (М).

Пример 19. Трифторацетат 4-[2-(4-{{5S<sub>a</sub>}}-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}}метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)-этил]-1-{{(диэтилкарбамоил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ий.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2-{{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}}метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил}окси}}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-3-метилфенокси)этил)-1-{{(диэтилкарбамоил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 200 мг соединения, полученного на стадии А примера 1 (0.201 ммоль, 1 экв.), и 67 мг хлорметил N,N-диэтилкарбамата (0.402 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30 мг йодида натрия (0.201 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/Н<sub>2</sub>О (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде соли - трифторацетата. МСВР рассчитано для C<sub>61</sub>H<sub>64</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S: 1124.4153; найдено 1124.4209 (М).

Стадия В.

Пример 19.

К раствору 192 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.155 ммоль, 1 экв.) в 4 мл дихлорметана добавляли 300 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/Н<sub>2</sub>О (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 19 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>53</sub>H<sub>56</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S: 1004.3578; найдено 1004.3579 (М).

Пример 20. 4-[2-(4-{{5S<sub>a</sub>}}-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}}метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-[[глицилокси]метил]-1-метилпиперазин-1-ий.

В примере 20 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего соединения тиенопиримидина формулы (II). Полученное соединение представляет собой соль четвертичного аммония, в которой противоионы могут быть выбраны из бромиды, хлорида, йодида, ацетата, трифторацетата, бензоата, мезилата, тозилата, трифлата и т.п.

Пример 21. Трифторацетат 4-[2-(4-{{5S<sub>a</sub>}}-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}}метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)-этил]-1-1-{{(диэтилкарбамоил)окси}этил}-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. 1-Хлорэтил N,N-диэтилкарбамат.

К раствору 1.828 г диэтиламина (25 ммоль, 1.0 экв.) в тетрагидрофуране по каплям добавляли 3.574 г 1-хлорэтил карбонхлоридата (25 ммоль, 1.0 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли пиридин по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем давали медленно нагреться до комнатной температуры (3 ч) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт разбавляли 70 мл дихлорметана, затем промывали 50 мл 1 н. водного HCl, затем дважды 50 мл солевого раствора. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-хлорэтил N,N-диэтилкарбамата в виде светло-коричневого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.64 (q, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.83 (d, 3H), 1.17 (t, 6H).

Стадия В. Трифторацетат 4-(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфеноксидэтил)-1-{{1-[(диэтилкарбамоил)окси]этил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 250 мг соединения, полученного на стадии А примера 1 (0.251 ммоль, 1.0 экв.), и 225 мг соединения вышеуказанной стадии А (1.26 ммоль, 5.0 экв.) в 5 мл ацетонитрила добавляли 75 мг йодида натрия (0.50 ммоль, 2.0 экв.) и перемешивали при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения со стадии В получали в виде трифторацетатных солей диастереомеров (диастереомеры не разделяли). МС:  $M=1138.4$ .

Стадия С.

Пример 21.

К раствору 81 мг соединения вышеуказанной стадии В (0.0647 ммоль, 1 экв.) в 5 мл дихлорметана добавляли 800 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 21 получали в виде белого твердого вещества (диастереомеры не разделяли). МСВР рассчитано для  $\text{C}_{54}\text{H}_{58}\text{ClFN}_7\text{O}_8\text{S}$ : 1018.3735; найдено 509.6925 ( $M+H$ )<sup>2+</sup>.

Пример 22. Трифторацетат 4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этоксид]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфеноксидэтил)-1-метил-1-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]пиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-3-метилфеноксидэтил)-1-метил-1-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]пиперазин-1-ия.

К раствору 348 мг соединения, полученного на стадии А примера 1 (0.350 ммоль, 1 экв.), и 104 мг 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (0.700 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 52 мг йодида натрия (0.35 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при  $70^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МС:  $M=1107.2$ .

Стадия В.

Пример 22.

К раствору 250 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.205 ммоль, 1 экв.) в 8 мл дихлорметана добавляли 600 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 22 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для  $\text{C}_{52}\text{H}_{49}\text{ClFN}_6\text{O}_9\text{S}$ : 987.2949; найдено 987.2961 (M).

Пример 23. 4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этоксид]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфеноксидэтил)-1-метил-1-[(L-валилокси)метил]пиперазин-1-ий.

В примере 23 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего соединения тиенопиримидина формулы (II). Полученное соединение представляет собой соль четвертичного аммония, в которой противоионы могут быть выбраны из бромида, хлорида, йодида, ацетата, трифторацетата, бензоата, мезилата, тозилата, трифлата или т.п.

Пример 24. Трифторацетат 4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этоксид]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфеноксидэтил)-1-{{(2,2-диметилпропаноил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2-{2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-3-метилфенокси}этил)-1-{{(2,2-диметилпропаноил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 249 мг соединения, полученного на стадии А примера 1 (0.250 ммоль, 1 экв.), и 75 мг хлорметил 2,2-диметилпропаноата (0.500 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 37 мг йодида натрия (0.25 ммоль, 1.0 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МСВР рассчитано для C<sub>61</sub>H<sub>63</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 1109.4044; найдено 1109.4040 (M).

Стадия В.

Пример 24.

К раствору 216 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.177 ммоль, 1 экв.) в 8 мл дихлорметана добавляли 600 мкл трифторуксусной кислоты и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 24 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>53</sub>H<sub>55</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 989.3469; найдено 989.3480 (M).

Пример 25. Трифторацетат 1-[(ацетилокси)метил]-4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 1-[(ацетилокси)метил]-4-(2-{3-бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенокси}этил)-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 212 мг соединения, полученного на стадии А примера 5 (0.20 ммоль, 1 экв.), и 43 мг хлорметилацетата (0.40 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30 мг йодида натрия (0.20 ммоль, 1.0 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МС: M=1131.0.

Стадия В.

Пример 25.

К раствору 105 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.0842 ммоль, 1 экв.) в 4 мл дихлорметана добавляли 300 мкл трифторуксусной кислоты и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 25 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 1011.1948; найдено 1011.1949 (M).

Пример 26. Трифторацетат 4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)-этил]-1-{{(этоксикарбонил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2-{3-бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенокси}этил)-1-{{(этоксикарбонил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 252 мг соединения, полученного на стадии А примера 5 (0.20 ммоль, 1 экв.), и 55 мг этилхлорметил карбоната (0.40 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30 мг йодида натрия (0.20 ммоль, 1.0 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МСВР рассчитано для C<sub>58</sub>H<sub>56</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S: 1161.2629; найдено 1161.2674 (M).

Стадия В.

Пример 26.

К раствору 240 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.188 ммоль, 1 экв.) в 4 мл дихлорметана добавляли 300 мкл трифторуксусной кислоты и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 26 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для

$C_{50}H_{48}BrClFN_6O_9S$ : 1041.2054; найдено 1041.2049 (M).

Пример 27. Трифторацетат 4-[2-(3-бром-4- $\{(5S_a)$ -4-[(1R)-1-карбокси-2-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфенокси-этил]-1- $\{[($ диэтилкарбамоил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2- $\{3$ -бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4- $\{[(2R)$ -1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}- $(5S_a)$ -тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенокси}этил)-1- $\{[($ диэтилкарбамоил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 212 мг соединения, полученного на стадии А примера 5 (0.20 ммоль, 1 экв.), и 66 мг хлорметил N,N-диэтилкарбамата (0.40 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30 мг йодида натрия (0.20 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МСВР рассчитано для  $C_{60}H_{61}BrClFN_7O_9S$ : 1188.3102; найдено 1188.3101 (M).

Стадия В.

Пример 27.

К раствору 208 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.160 ммоль, 1 экв.) в 4 мл дихлорметана добавляли 300 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 27 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для  $C_{52}H_{53}BrClFN_7O_8S$ : 1068.2527; найдено 1068.2514 (M).

Пример 28. 4-[2-(3-Бром-4- $\{(5S_a)$ -4-[(1R)-1-карбокси-2-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфеноксиэтил]-1- $\{[($ глицилокси)метил]-1-метилпиперазин-1-ий.

В примере 28 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего тиенопиримидинового соединения формулы (II). Полученное соединение представляет собой соль четвертичного аммония, в которой противоионы могут быть выбраны из бромида, хлорида, йодида, ацетата, трифторацетата, бензоата, мезилата, тозилата, трифлата или т.п.

Пример 29. Трифторацетат 4-[2-(3-бром-4- $\{(5S_a)$ -4-[(1R)-1-карбокси-2-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфеноксиэтил]-1- $\{1$ - $\{[($ диэтилкарбамоил)окси]этил}-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2- $\{3$ -бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4- $\{[(2R)$ -1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}- $(5S_a)$ -тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенокси}этил)-1- $\{1$ - $\{[($ диэтилкарбамоил)окси]этил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 250 мг соединения, полученного на стадии А примера 21 (1.18 ммоль, 5.0 экв.), в 5 мл ацетонитрила добавляли 71 мг йодида натрия (0.471 ммоль, 2.0 экв.) и перемешивали при 45°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения (стадия А) получали в виде трифторацетатных солей диастереомеров (диастереомеры не разделяли). МС:(M+H)<sup>2+</sup>=602.8.

Стадия В.

Пример 29.

К раствору 51 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.0387 ммоль, 1 экв.) в 5 мл дихлорметана добавляли 800 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 29 получали в виде белого твердого вещества (диастереомеры не разделяли). МСВР рассчитано для  $C_{53}H_{55}BrClFN_7O_8S$ : 1082.2683; найдено 541.6396 (M+H)<sup>2+</sup> и 541.6389 (M+H)<sup>2+</sup>.

Пример 30. Трифторацетат 4-[2-(3-бром-4- $\{(5S_a)$ -4-[(1R)-1-карбокси-2-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-хлорфеноксиэтил]-1-метил-1- $\{[(5$ -метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]пиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2- $\{3$ -бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4- $\{[(2R)$ -1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2- $\{2$ - $\{2$ -метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}- $(5S_a)$ -тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенокси}этил)-1-метил-1- $\{[(5$ -метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]пиперазин-1-ия.

К раствору 212 мг соединения, полученного на стадии А примера 5 (0.200 ммоль, 1 экв.), и 59 мг 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (0.40 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30

мг йодида натрия (0.20 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МСВР рассчитано для C<sub>59</sub>H<sub>54</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S: 1171.2473; найдено 1171.2461 (М).

Стадия В.

Пример 30.

К раствору 225 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.175 ммоль, 1 экв.) в 8 мл дихлорметана добавляли 600 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха затем, ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 30 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>51</sub>H<sub>46</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 1051.1897; найдено 1051.1891 (М).

Пример 31. 4-[2-(3-Бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метил-1-[(L-валилокси)метил]пиперазин-1-ий.

В примере 31 методика такая же, как в примере 1, с использованием соответствующего хлоридного производного формулы (IV) и соответствующего соединения тиенопиримидина формулы (II). Полученное соединение представляет собой соль четвертичного аммония, в которой противоионы могут быть выбраны из бромида, хлорида, йодида, ацетата, трифторацетата, бензоата, мезилата, тозилата, трифлата или т.п.

Пример 32. Трифторацетат 4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбокси-2-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}фенил)этокси]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-{{(2,2-диметилпропаноил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

Стадия А. Трифторацетат 4-(2-{{3-бром-2-хлор-4-[6-(4-фторфенил)-4-{{(2R)-1-[(4-метоксибензил)окси]-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]окси}}-(5S<sub>a</sub>)-тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенокси}этил)-1-{{(2,2-диметилпропаноил)окси}метил}-1-метилпиперазин-1-ия.

К раствору 212 мг соединения, полученного на стадии А примера 5 (0.200 ммоль, 1 экв.), и 60 мг хлорметил 2,2-диметилпропаноата (0.40 ммоль, 2.0 экв.) в 2 мл сухого ацетонитрила добавляли 30 мг йодида натрия (0.20 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. Соединения стадии А получали в виде трифторацетатной соли. МСВР рассчитано для C<sub>60</sub>H<sub>60</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 1173.2993; найдено 1173.2994 (М).

Стадия В.

Пример 32.

К раствору 215 мг соединения вышеуказанной стадии А (0.167 ммоль, 1 экв.) в 8 мл дихлорметана добавляли 600 мкл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось дальнейшее превращение. Реакционную смесь выпаривали досуха, затем ее очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением трифторуксусной кислоты/ацетонитрила (0.5 мл/л) и трифторуксусной кислоты/H<sub>2</sub>O (0.5 мл/л) в качестве элюентов. После лиофилизации пример 32 получали в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 1053.2418; найдено 1053.2405 (М).

В зависимости от их электронного заряда и рН в растворе примеры 1, 4, 5 и 8-15 могут существовать в виде четырех ионных форм (цвиттерионная, дианионная, анионная или катионная); примеры 2, 3, 6 и 7 могут существовать в виде трех форм (цвиттерионная, анионная или катионная); и примеры 16-32 могут существовать в виде двух форм (цвиттерионная или катионная).

Фармакологическое исследование.

Пример А. Ингибирование Mcl-2 методом флуоресцентной поляризации.

Относительную способность связывания каждого соединения определяли с помощью флуоресцентной поляризации (FP). В методе использовали меченный флуоресцеином лиганд (Fluorescein-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; mw 2,765), который связывается с белком Mcl-2 (таким, что Mcl-2 соответствует первому номеру доступа UniProtKB®: Q07820), что приводит к увеличенной анизотропии, измеренной в единицах миллиполяризации (mP) с использованием считывателя. Добавление соединения, которое конкурентно связывается с одним и тем же участком в качестве лиганда, приведет к увеличению доли несвязанного лиганда в системе, указанной уменьшением единиц mP.

11-точечное серийное разведение каждого соединения готовили в ДМСО и 2 мкл переносили в 384-луночный планшет с плоским дном, с низким связыванием (конечная концентрация ДМСО 5%). Затем добавляли 38 мкл буфера (10 mM 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфонокислота [HEPES], 150 mM

NaCl, 0,05% Твин 20, рН 7,4), содержащего меченный флуоресцеином лиганд (конечная концентрация 1 нМ) и Mcl-2 (конечная концентрация 5 нМ).

Аналитические планшеты инкубировали ~2 ч при комнатной температуре до измерения FP на считывателе Biomek Synergy2 (Возб. 528 нм, Эм. 640 нм, отсечка 510 нм) и рассчитывали единицы mP. Связывание возрастающих доз тестируемого соединения выражали в виде процентного уменьшения в mP по сравнению с окном, установленным между контрольными 5% ДМСО и 100% ингибированием. 11-точечные кривые зависимости от дозы были построены с использованием программного обеспечения XL-Fit с использованием 4-параметрической логистической модели (модель сигмоидальной дозозависимости) и были определены ингибирующие концентрации, которые давали 50%-е снижение mP (IC<sub>50</sub>). Результаты представлены таблице ниже.

Результаты показывают, что соединения настоящего изобретения ингибируют взаимодействие между белком Mcl-2 и флуоресцентным пептидом, описанным выше.

Пример В. Цитотоксичность *in vitro*.

Исследования цитотоксичности проводились на линии опухолей множественной миеломы H929.

Клетки распределяют на микропланшеты и подвергают воздействию тестируемых соединений в течение 48 ч. Жизнеспособность клеток затем количественно оценивают с помощью колориметрического анализа, Microculture Tetrazolium Assay (Carmichael и др., Cancer Res., 1987, 47, 936-942).

Результаты выражены в IC<sub>50</sub> (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на 50%) и представлены в таблице ниже.

Результаты показывают, что соединения в соответствии с изобретением являются цитотоксичными.

IC<sub>50</sub> ингибирования Mcl-2 (тест поляризации флуоресценции) и цитотоксичности для клеток H929

	IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (M) MTT H929		IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (M) MTT H929
Пример 1	1.03E-09	2.84E-08	Пример 17	1.12E-09	2.15E-09
Пример 2	9.48E-10	1.09E-08	Пример 18	9.48E-10	1.74E-09
Пример 3	н.о.	н.о.	Пример 19	1.2E-09	1.64E-06
Пример 4	н.о.	н.о.	Пример 20	н.о.	н.о.
Пример 5	1.06E-09	5.54E-08	Пример 21	1.96E-09	7.04E-08
Пример 6	н.о.	н.о.	Пример 22	9.48E-10	2.23E-09
Пример 7	н.о.	н.о.	Пример 23	н.о.	н.о.
Пример 8	9.48E-10	2.29E-07	Пример 24	1.04E-09	2.52E-09
Пример 9	н.о.	н.о.	Пример 25	1.07E-09	1.95E-09
Пример 10	н.о.	н.о.	Пример 26	9.48E-10	2.29E-09
Пример 11	1.06E-09	3.93E-08	Пример 27	1.17E-09	1.9E-06
Пример 12	н.о.	н.о.	Пример 28	н.о.	н.о.
Пример 13	н.о.	н.о.	Пример 29	1.36E-09	1.36E-07
Пример 14	н.о.	н.о.	Пример 30	9.48E-10	2.81E-09
Пример 15	н.о.	н.о.	Пример 31	н.о.	н.о.
Пример 16	н.о.	н.о.	Пример 32	1.77E-09	2.11E-09

н.о. - не определено.

Пример С. Количественная оценка расщепленной формы PARP *in vivo*.

Способность настоящего изобретения индуцировать апоптоз путем измерения расщепленных уровней PARP оценивают в модели ксенотрансплантации множественных клеток миеломы АМО-1.5.10<sup>6</sup>. Клетки АМО-1 прививают подкожно иммуносупрессированным мышам (штамм SCID). Через 12-14 дней после трансплантации животных обрабатывают внутривенным путем различными соединениями. После обработки опухолевые массы извлекают и лизируют, а расщепленную форму PARP определяют количественно в лизатах опухолей.

Количественную оценку проводят с использованием теста "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", который специально анализирует расщепленную форму PARP. Он выражается в форме активационного фактора, соответствующего отношению между количеством расщепленного PARP в опухолях от обработанных мышей, деленным на количество расщепленного PARP в опухолях у необработанных мышей.

Результаты показывают, что соединения в соответствии с изобретением способны индуцировать апоптоз в опухолевых клетках АМО-1 *in vivo*.

Пример D. Противоопухолевая активность *in vivo*.

Противоопухолевую активность соединений настоящего изобретения оценивают в модели ксенотрансплантации множественных клеток миеломы АМО-1.

1×10<sup>7</sup> клеток АМО-1 прививают подкожно иммуносупрессированным мышам (штамм SCID). Через 6-8 дней после трансплантации, когда масса опухоли достигла около 150 мм<sup>3</sup>, мышам обрабатывают различными соединениями в ежедневном графике (5-дневная обработка). Масса опухоли измеряется дважды в неделю с начала лечения.

Результаты, полученные с использованием отношения АТ/С (т.е. квалификационный параметр активности продукта, который найден как отношение объема опухоли обрабатываемой группы/объема опухоли необработанной контрольной группы), показывают, что соединения в соответствии с изобретением индуцируют пролонгированное и значительно полную регрессию опухоли после периода лечения.

Пример Е. Тест на растворимость.

Способ 1.

Образцы растворов (приблизительно 16,7 мг/мл) в пропиленгликоле разбавляли водой (30% пропиленгликоля). Затем образцы встряхивали в течение 72 ч при комнатной температуре. После периода встряхивания образцы центрифугировали, затем жидкую фазу фильтровали и анализировали с использованием ВЭЖХ, связанной с УФ-детектированием. Для определения фактической концентрации была установлена 5-точечная калибровочная кривая.

Например, в этих условиях растворимость соединения примера 1 была значительно увеличена ( $\geq 4907$  мкМ) по сравнению с (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-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-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислотой (63.3 мкМ), указанной в WO 2015/097123.

Способ 2.

Образцы (40 мг/мл) разбавляли в водном фосфатном буфере (67,7 мМ, 67,7 мМ, с рН, доведенном до 7,4), используемом для исследований *in vivo*. Образцы встряхивали при комнатной температуре, затем фильтровали. Солюбилизированную фракцию количественно определяли с помощью анализа ЖХ-МС-МС.

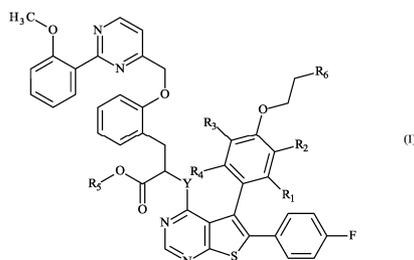
В этих условиях соединения примера 1 и примера 11 показали высокую растворимость ( $>35$  мг/мл), являясь более растворимыми по сравнению с (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислотой и (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-метилфенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси]-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислотой соответственно, указанной в WO 2015/097123.

Пример F. Фармацевтическая композиция. Таблетки.

1000 таблеток с содержанием дозы 5 мг соединения,	
выбранного из примеров 1-32	5 г,
пшеничный крахмал	20 г,
маиловый крахмал	20 г,
лактоза	30 г,
стеарат магния	2 г,
кремнезем	1 г,
гидроксипропилцеллюлоза	2 г.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединения формулы (I)



где

Y представляет собой -NH- группу или атом кислорода,

R<sub>1</sub> представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или атом галогена,

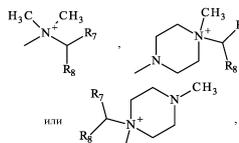
R<sub>2</sub> представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппу,

R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена,

R<sub>4</sub> представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

R<sub>5</sub> представляет собой атом водорода,

R<sub>6</sub> представляет собой



R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

R<sub>8</sub> представляет собой -O-P(O)(O<sup>-</sup>)(O<sup>-</sup>) группу, -O-P(O)(O<sup>-</sup>)(OR<sub>10</sub>) группу, -O-P(O)(OR<sub>10</sub>)(OR<sub>10</sub>) группу, -O-SO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup> группу, -O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>10</sub> группу, -C<sub>2</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub> группу, -O-C(O)-OR<sub>9</sub> группу или -O-C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' группу;

R<sub>9</sub> и R<sub>9</sub>' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или линейную или разветвленную амина(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

R<sub>10</sub> и R<sub>10'</sub> независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или арилалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) группу,

S<sub>2</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

где определенный выше аммоний может существовать в цвиттерионной форме или иметь одновалентный анионный противоион,

при этом подразумевается, что

"арил" означает фенильную или нафтильную группу,

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

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

"гетероциклоалкил" означает любую моно- или бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать в себя конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы,

при этом арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы и алкильные алкоксигруппы могут быть необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейной или разветвленной (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенильной группы, линейной или разветвленной (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинильной группы, линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-S-, гидрокси, оксо или N-оксида, нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полигалогеналкила, трифторметокси или галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, и один или несколько атомов углерода предшествующих возможных заместителей могут быть дейтерированы,

их энантиомеры, диастереоизомеры и атропоизомеры и их аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

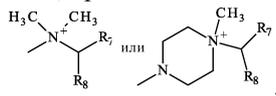
2. Соединение формулы (I) по п.1, где Y представляет собой атом кислорода.

3. Соединение формулы (I) по п.1, где по меньшей мере одна из групп, выбранная из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, не представляет собой атом водорода.

4. Соединение формулы (I) по п.1, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой атом водорода.

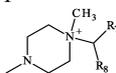
5. Соединение формулы (I) по п.1, где заместители пары R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> идентичны и заместители пары R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> идентичны.

6. Соединение формулы (I) по п.1, где R<sub>6</sub> представляет собой группу



где R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> являются такими, как определено в п.1.

7. Соединение формулы (I) по п.1, где R<sub>6</sub> представляет собой группу



где R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> являются такими, как описано в п.1.

8. Соединение формулы (I) по п.1, где R<sub>7</sub> представляет собой метильную группу или атом водорода.

9. Соединение формулы (I) по п.1, где R<sub>8</sub> представляет собой -O-P(O)(O')(OR<sub>10</sub>) группу, в которой R<sub>10</sub> представляет собой атом водорода, бензильную группу или метильную группу.

10. Соединение формулы (I) по п.1, где R<sub>8</sub> представляет собой 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильную группу; -O-C(O)-CH<sub>3</sub> группу; -O-C(O)-трет-Бу группу; -O-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> группу; -O-C(O)-CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NH<sub>2</sub> группу; -O-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> группу или -O-C(O)-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группу.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой

{4-[2-(4-{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксиде-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфеноксиде)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат;

бензил{4-[2-(4-{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксиде-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфеноксиде)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил фосфат;

{4-[2-(4-{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксиде-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфеноксиде)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил метил фосфат;

{4-[2-(4-{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)это-



1-[(ацетилокси)метил]-4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий;

4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-{{(этоксикарбонил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ий;

4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-{{(диэтилкарбамоил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ий;

4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-[(глицилокси)метил]-1-метилпиперазин-1-ий;

4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-{{1-[(диэтилкарбамоил)окси]этил}-1-метилпиперазин-1-ий;

4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метил-1-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]пиперазин-1-ий;

4-[2-(3-бром-4-{{(5 S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метил-1-[(L-валилокси)метил]пиперазин-1-ий;

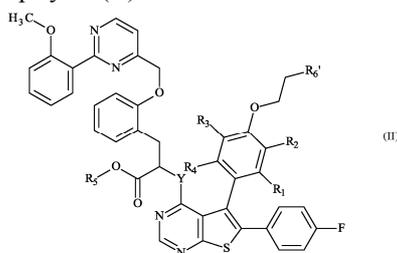
4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-{{[2,2-диметилпропаноил)окси]метил}-1-метилпиперазин-1-ий.

12. Соединение по п.1, которое представляет собой {4-[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат.

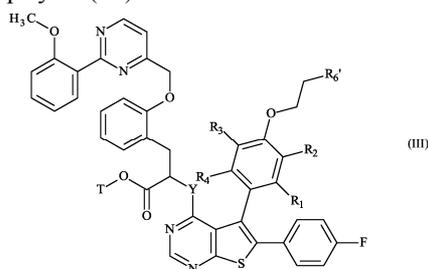
13. Соединение по п.1, которое представляет собой {4-[2-(3-бром-4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлорфенокси)этил]-1-метилпиперазин-1-ий-1-ил} метил гидрофосфат.

14. Соединение по п.1, которое представляет собой {[2-(4-{{(5S<sub>a</sub>)-4-[(1R)-1-карбоксо-2-(2-{{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси} фенил)этоксо]-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2-хлор-3-метилфенокси)этил](диметил)аммоний} метил гидрофосфат.

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

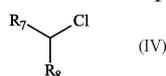


где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и Y являются такими, как определено для формулы (I) в п.1, и R<sub>6</sub>' представляет собой -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группу или 4-метилпиперазинильную группу, которое подвергают реакции, защищающей функцию карбоновой кислоты, с получением соединения формулы (III)

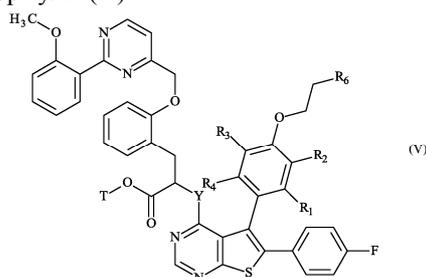


где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>' и Y являются такими, как определено выше, и T представляет собой защитную группу для функции карбоновой кислоты,

которое подвергают взаимодействию с соединением формулы (IV)



где  $R_7$  и  $R_8$  являются такими, как определено для формулы (I) в п.1, с получением соединения формулы (V)



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $T$  и  $Y$  являются такими, как определено выше, и  $R_6$  является таким, как определено выше для формулы (I) в п.1,

которое затем подвергают реакции снятия защиты с функции карбоновой кислоты, с получением соединения формулы (I).

16. Способ по п.15, где  $T$  представляет собой параметоксibenзильную группу, и где полученное соединение формулы (I) очищают методикой разделения, которое при необходимости или превращают в его аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, или необязательно разделяют на его изомеры методикой разделения.

17. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора Mcl-2, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-14 или его аддитивную соль с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

18. Фармацевтическая композиция по п.17 в качестве проапоптотических агентов.

19. Фармацевтическая композиция по п.18 для лечения рака и заболеваний аутоиммунной и иммунной системы.

20. Фармацевтическая композиция по п.19 для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака толстой кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных гемопатий, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

21. Применение фармацевтической композиции по п.17 в производстве лекарственных препаратов в качестве проапоптотических агентов.

22. Применение фармацевтической композиции по п.17 в производстве лекарственных препаратов для лечения рака и заболеваний аутоиммунной и иммунной системы.

23. Применение фармацевтической композиции по п.17 в производстве лекарственных препаратов для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака толстой кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных гемопатий, 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.1-14 или его аддитивной соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака толстой кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных гемопатий, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

25. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-14 или его аддитивной соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в производстве лекарственных препаратов для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака толстой кишки, пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острых миелоидных лейкозов, лимфом, меланом, злокачественных гемопатий, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

26. Фармацевтическая комбинация соединения формулы (I) по любому из пп.1-14, обладающего активностью ингибитора Mcl-2, с противораковым агентом, выбранным из генотоксических агентов, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител.

27. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора Mcl-2, содержащая комбинацию по п.26 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

28. Комбинация по п.26 для лечения рака.

29. Применение комбинации по п.26 в производстве лекарственных препаратов для лечения рака.

30. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-14 для лечения рака, требующего радиотерапии.

