

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037299

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.05

(51) Int. Cl. A01N 57/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790380

(22) Дата подачи заявки
2015.09.16

(54) ИНГИБИТОРЫ МК2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/051,788; 62/199,927

(32) 2014.09.17; 2015.07.31

(33) US

(43) 2017.08.31

(86) PCT/US2015/050495

(87) WO 2016/044463 2016.03.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖЕН КАР ЛЛС (ВМ)

(72) Изобретатель:
Александр Мэттью Дэвид, Чуаки
Клаудио, Малона Джон, Макдоналд
Джозеф Джон, Ни Аик, Нью
Дециян, Петтер Расселл К., Сингх
Джасвиндер, Пабба Читтари (US)

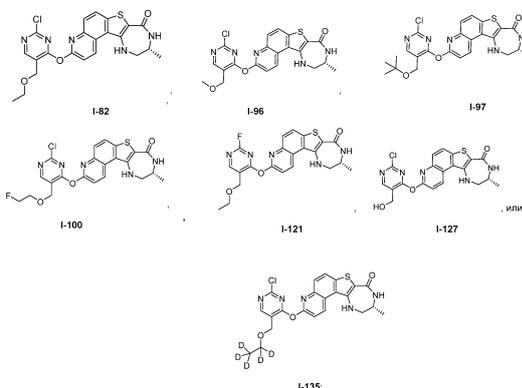
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) ANDERSON et al. Benzothiophene inhibitors of MK2. Part 2: Improvements in kinase selectivity and cell potency in Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2009, Vol. 19, p. 4882-4884, pg 4882, Col. 1, para 1; pg 4883, Col. 2, para 2, Table 1; pg 4884, Col. 2, para 2-3, Tables 2 and 3; pg 4884, Figure 2; Scheme 3

US-A1-20140018343

US-A1-20130137708

(57) В изобретении предложены соединения следующих формул:



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и способы их применения для лечения опосредованного МК2 заболевания или нарушения, в частности, такого как псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит или анкилозирующий спондилоартрит.

B1

037299

037299

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США 62/051788, поданной 17 сентября 2014 г., и 62/199927, поданной 31 июля 2015 г., содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим в качестве ингибиторов киназ МК2. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

Уровень техники

Поиску новых терапевтических агентов в последние годы в значительной степени способствовало лучшее понимание структуры ферментов и других биомолекул, связанных с заболеваниями. Одним из важных классов широко исследуемых ферментов являются протеинкиназы.

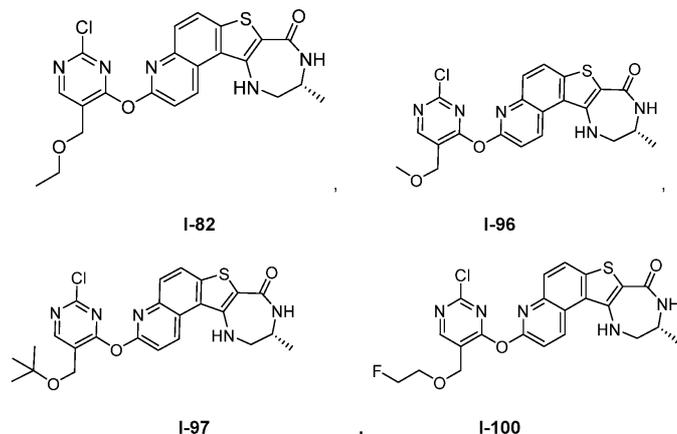
Протеинкиназы составляют обширное семейство структурно близких ферментов, ответственных за регуляцию разнообразных процессов передачи сигнала в клетке. На основании консервативности структуры и каталитической функции протеинкиназ полагают, что протеинкиназы произошли от общего предкового гена. Почти все киназы содержат сходный каталитический домен размером 250-300 аминокислот. Киназы можно разделить на семейства в зависимости от фосфорилируемых ими субстратов (например, протеин-тирозин, протеин-серин/треонин, липиды и т.д.).

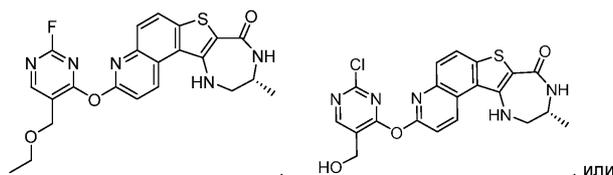
Активируемая митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназа 2 (МАРКАР К2 или МК2) опосредует множество р38 МАРК-зависимых клеточных ответов. МК2 является важным внутриклеточным регулятором производства цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкин 6 (IL-6) и интерферон гамма (IFNγ), которые вовлечены во множество острых и хронических воспалительных заболеваний, например ревматоидный артрит и воспалительное заболевание кишечника. МК2 находится в ядре нестимулированных клеток и после стимуляции перемещается в цитоплазму и фосфорилирует и активирует туберин и Hsp27. МК2 также задействована при сердечной недостаточности, ишемической травме мозга, регуляции стрессоустойчивости и выработки TNF-α. (см. Deak et al., EMBO. 17:4426-4441 (1998); Shi et al., Biol. Chem. 383:1519-1536 (2002); Staklatvala., Curr. Opin. Pharmacol. 4:372-377 (2004) и Shioto et al., J. Mol. Cardiol. 38:93-97 (2005)).

Многие заболевания связаны с патологическими клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными протеинкиназой, как описано выше. Указанные заболевания включают, но не ограничиваются ими, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, раковые заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и гормональные заболевания. Соответственно, остается потребность в обнаружении ингибиторов протеинкиназ, подходящих в качестве терапевтических агентов.

Сущность изобретения

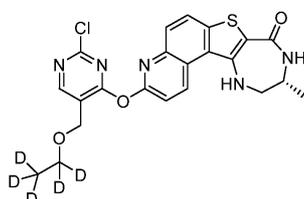
Было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов МК2. Такие соединения имеют следующие формулы:





I-121

I-127



I-135.

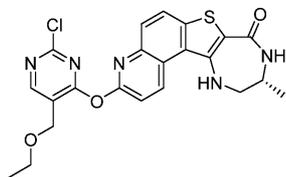
Соединения согласно настоящему изобретению, а также их фармацевтические композиции подходят для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с аномальными клеточными реакциями, вызванными событиями, опосредуемыми протеинкиназами. Такие заболевания, нарушения или состояния включают описанные в настоящем документе и, в частности, представляют собой псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит или анкилозирующий спондилоартрит. Соединения, предложенные в настоящем изобретении, могут также подходить для изучения роли киназ в биологических и патологических явлениях; изучения внутриклеточных путей передачи сигнала, опосредованной такими киназами; и сравнительной оценки новых ингибиторов киназ.

Подробное описание некоторых вариантов реализации

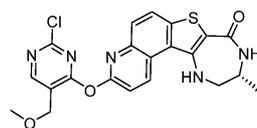
1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены необратимые ингибиторы МК2. Согласно некоторым вариантам реализации такие соединения включают соединения, соответствующие описанным в настоящем документе формулам, или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном документе.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены соединения, имеющие следующие формулы:



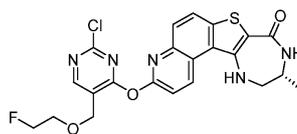
I-82



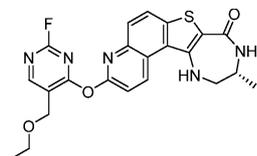
I-96



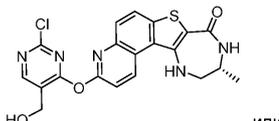
I-97



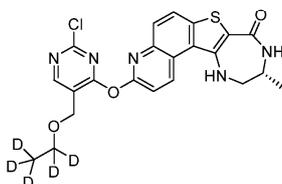
I-100



I-121



I-127



I-135;

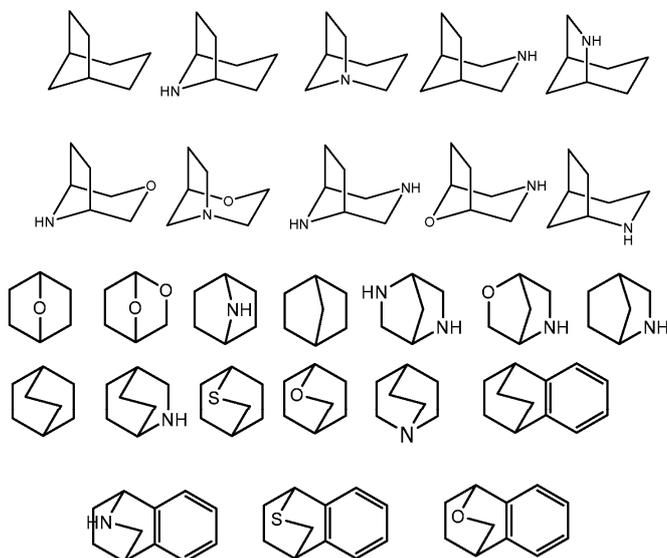
или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения и определения.

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные выше и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем документе. В настоящем документе, если не указано иное, применяются следующие определения. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов в версии CAS, см. Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Дополнительно общие принципы органической химии описаны в книгах "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. & March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" в настоящем документе обозначает прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит один или более ненасыщенных участков, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или содержит один или более ненасыщенных участков, но который не является ароматическим (также называемый в настоящем тексте "карбоциклом", "карбоциклическим", "циклоалифатическим" или "циклоалкилом"), с единственной точкой присоединения к остальной молекуле. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. Согласно другим вариантам реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. Согласно другим вариантам реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, а в дальнейших вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. Согласно некоторым вариантам реализации "карбоциклический" (или "циклоалифатический", или "карбоцикл", или "циклоалкил") относится к моноциклическому C₃-C₈-углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит один или более ненасыщенных участков, но который не является ароматическим, с единственной точкой присоединения к остальной молекуле. Подходящие алифатические группы включают следующие, но не ограничиваются ими: прямые или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

В настоящем документе термин "мостиковая бициклическая" относится к любой бициклической системе колец, т.е. к карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной системе, содержащей по меньшей мере один мостик. Согласно определению ИЮПАК "мостик" представляет собой неразветвленную цепочку атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую два узловых атома, где "узловой атом" представляет собой атом скелета системы колец, который связан с тремя или большим числом других атомов скелета (за исключением водорода). Согласно некоторым вариантам реализации мостиковая бициклическая группа включает 7-12 атомов кольца и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области и включают группы, приведенные ниже, причем каждая группа присоединена к остальной молекуле по любому атому углерода или азота, который может быть замещенным. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно содержит один или более заместителей, описанных для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы любой азот мостиковой группы, который может быть замещен, необязательно содержит заместители. Примеры мостиковых бициклов включают:



Термин "низший алкил" относится к C_{1-4} прямой или разветвленной алкильной группе. Примерами групп низших алкилов являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" относится к C_{1-4} прямой или разветвленной алкильной группе, которая содержит в качестве заместителей один или более атомов галогена.

Термин "гетероатом" обозначает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора и кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния, кватернизованную форму любого основного азота; азот гетероциклического кольца, который может содержать заместитель, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)). Термин "ненасыщенный" в настоящем документе обозначает, что данный фрагмент содержит один или более ненасыщенных участков.

В настоящем документе термин "двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, прямая или разветвленная углеводородная цепь" относится к двухвалентной цепи алкилена, алкенилена и алкинилена, являющейся прямой или разветвленной, соответствующей приведенному в настоящем документе определению. Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Цепь алкилена" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(CH_2)_n$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная цепь алкилена представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более атомов водорода в метиле не заменено заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменено заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы. В настоящем документе термин "циклопропиленил" относится к двухвалентной циклопропильной группе следующей структуры:



Термин "галоген" обозначает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или как часть более длинного фрагмента, как в "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклической или бициклической системе колец, содержащей в целом от 5 до 15 атомов в кольцах, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 атомов кольца. Термин "арил" может использоваться взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения "арил" относится к ароматической системе колец (примеры таких групп включают фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п.), которые могут нести один или более заместителей. Также в объем термина "арил" в настоящем документе включена группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или большим числом неароматических колец, таких как инданил, фталидидил, нафтимидаил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п. Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или как часть более длинного фрагмента, например, "гетероаралкила" или "гетероаралкокси", относятся к группе, содержащей от 5 до 10 атомов кольца, предпочтительно 5, 6 или 9 атомов кольца; включающей 6, 10 или 14 π электронов, распределенных по кольцу; и включающей в дополнение к атомам углерода от 1 до 5 гетероатомов.

Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любые окисленные формы азота или серы и любые кватернизованные формы основного азота. Примеры гетероарильных групп включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил.

Термины "гетероарил" и "гетероар-" в настоящем документе также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или большим числом арильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, причем радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Примеры групп включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фтализинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", причем любой из этих терминов включает кольца, которые необязательно содержат заместители.

Термин "гетероаралкил" относится к любой алкильной группе, содержащей в качестве заместителя гетероарил, где алкильная и гетероарильная части независимо и необязательно могут содержать заместители.

В настоящем документе термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному

моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным и содержит в дополнение к атомам углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, в соответствии с приведенным выше определением. При использовании применительно к атому кольца в гетероцикле термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть связано со своей боковой группой по любому гетероатому или атому углерода при условии, что это обеспечивает стабильную структуру, и любой атом кольца может необязательно содержать заместители. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепенил, оксазепенил, тиазепенил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероцикл", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и включают также группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, причем радикал или точка присоединения находятся на гетероциклическом кольце. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к любой алкильной группе, содержащей в качестве заместителя гетероциклил, где алкильная и гетероциклическая части независимо и необязательно содержат заместители.

В настоящем документе термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь. Полагают, что термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца с несколькими ненасыщенными участками, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, соответствующие приведенному в настоящем документе определению. В соответствии с приведенным в настоящем документе описанием соединения согласно настоящему изобретению могут содержать "необязательно замещенные" ("необязательно содержащие заместители") фрагменты. В целом термин "замещенный" ("содержащий заместитель(и)"), вне зависимости от того, стоит перед ним "необязательно" или нет, означает, что один или более атомов водорода обозначенного фрагмента заменены подходящими заместителями. "Замещенный" применим к одному или большему числу атомов водорода, которые либо показаны в явном виде, либо должны присутствовать,

исходя из структуры (например, , , , , , ) относится по меньшей мере к  и  относится по меньшей мере к , , , , или ).

Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом положении группы, подходящем для замещения и, в случае если больше одного положения в какой-либо данной структуре, может содержать больше одного заместителя, выбранных из указанной группы, заместители в каждом положении могут быть либо одинаковыми, либо разными. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением в предпочтительном варианте, обеспечивают образование стабильных или возможных с химической точки зрения соединений.

Термин "стабильный" в настоящем документе относится к соединениям, которые не претерпевают существенных изменений в условиях для их получения, детектирования и, согласно некоторым вариантам реализации, выделения, очистки и применения для реализации одного или большего числа раскрытых в настоящем документе назначений.

Подходящие одновалентные заместители на атоме углерода, который может содержать заместители, "необязательно замещенной группы" независимо представляют собой галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может содержать в качестве заместителя R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может содержать в качестве заместителя R° ; $-CH=CHPh$, который может содержать в качестве заместителя R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может содержать в качестве заместителя R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ пр-я

мой или разветвленный алкилен)O-N(R°)₂ или -(C₁₋₄ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°)₂, где каждый R° может содержать заместители в соответствии с приведенным ниже определением и независимо представляет собой водород, C₁₋₆алифатическую группу, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, включающее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимых R° вместе с находящимися между ними атомом или атомами образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое может содержать заместители в соответствии с приведенным ниже определением.

Подходящие одновалентные заместители на R° (или кольцо образованное двумя независимыми R° вместе с находящимися между ними атомами) независимо представляют собой галоген, -(CH₂)₀₋₂R°, -(гало-R°), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR°, -(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂; -O(гало-R°), -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R°, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₂SR°, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR°, -(CH₂)₀₋₂NR°₂, -NO₂, -SiR°₃, -OSiR°₃, -C(O)SR°, -(C₁₋₄ прямой или разветвленный алкилен)C(O)OR° или -SSR°, причем каждый R° не содержит заместителей или, в случаях когда перед ним стоит "гало", содержит в качестве заместителей только один или более галогенов, и независимо выбран из C₁₋₄алифатической группы, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, включающего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода в R° включают =O и =S.

Подходящие двухвалентные радикалы на насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группы включают следующие: =O ("оксо"), =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, -O(C(R°₂))₂₋₃O- или -S(C(R°₂))₂₋₃S-, где каждый независимо присутствующий R° выбран из водорода, C₁₋₆алифатической группы, которая может содержать заместители в соответствии с приведенным ниже определением, незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, включающего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними атомами углерода, которые могут содержать заместители, в "необязательно замещенной" группе включают -O(CR°₂)₂₋₃O-, где каждый независимо присутствующий R° выбран из водорода, C₁₋₆алифатической группы, которая может содержать заместители в соответствии с приведенным ниже определением, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, включающего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Подходящие заместители на алифатической группе в R* включают галоген, -R*, -(гало-R*), -OH, -OR°, -O(гало-R*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂ или -NO₂, где каждый R° не содержит заместителей или, в случаях когда перед ним стоит "гало", содержит в качестве заместителей только один или более галогенов и независимо представляет собой C₁₋₄алифатическую группу, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, включающее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Подходящие заместители на азоте, который может быть замещен, в "необязательно замещенной" группе включают -R†, -NR†₂, -C(O)R†, -C(O)OR†, -C(O)C(O)R†, -C(O)CH₂C(O)R†, -S(O)₂R†, -S(O)₂NR†₂, -C(S)NR†₂, -C(NH)NR†₂ или -N(R†)S(O)₂R†, причем каждый R† независимо представляет собой водород, C₁₋₆алифатическую группу, которая может содержать заместители в соответствии с приведенным ниже определением, незамещенный -OR† или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, включающее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимо присутствующих R† вместе с находящимися между ними атомом или атомами образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Подходящие заместители на алифатической группе в R† независимо представляют собой галоген, -R°, -(гало-R°), -OH, -OR°, -O(гало-R°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂ или -NO₂, где каждый R° не содержит заместителей или, в случаях когда перед ним стоит "гало", содержит в качестве заместителей только один или более галогенов и независимо представляет собой C₁₋₄алифатическую группу, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, включающее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п. и характеризуются разумным отношением польза/риск. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в статье в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, которая включена в настоящий текст посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения являются соли

аминогруппы с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других известных в данной области методов, таких как ионный обмен.

Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, скмфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфоноат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

Соли, образованные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли аммония и $N^+(C_{1-4} \text{алкила})_4$. Типичные примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, калий, кальций, магний и т.п. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные при помощи противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Если не указано обратное, изображенные в настоящем документе структуры также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанной структуры; например R и S конфигурации для асимметричного центра, изомеры двойной связи Z и E и конформационные изомеры Z и E. Соответственно, объем настоящего изобретения включает отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси предложенных соединений. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, подразумевается, что изображенные в настоящем документе структуры включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или большего числа изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры с заменой водорода на дейтерий или тритий или с заменой углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. Согласно некоторым вариантам реализации активный фрагмент, кольцо $A(R^2)(R^3)$, предложенного соединения включает один или более атомов дейтерия.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных настоящим изобретением, представляют собой только такие, которые приводят к образованию стабильных соединений. В настоящем документе термин "стабильный" относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения получения, и которая сохраняет целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы подходить для целей, подробно описанных в настоящем документе (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Перечисление химических групп в любом определении переменной в настоящем документе включает определения указанной переменной в виде любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Перечисление варианта реализации для переменной в настоящем документе включает указанный вариант реализации в виде любого отдельного варианта реализации или в комбинации с любыми другими вариантами реализации или их частями.

Термин "биологический образец" в настоящем документе включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие биологические жидкости или их экстракты. Ингибирование активности протеинкиназы, например МК2 или ее мутанта, в биологическом образце подходит для множества целей, которые известны специалистам в данной области. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические анализы.

В настоящем документе термин "заболевание или нарушение, связанное с МК2" или, альтернативно, "опосредуемое МК2 заболевание или нарушение" означает любое заболевание или другое нежелательное состояние, при котором известно или подозревается, что МК2 или ее мутант играет определенную роль.

Термин "субъект", используемый в настоящем документе, означает млекопитающее и включает людей и животных субъектов, таких как домашние животные (например, лошади, собаки, кошки и т.д.). Термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Согласно некоторым вариантам реализации "пациент" или "субъект" означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человек.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящая среда" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или переносящей среде, которые не нарушают фармакологическую

активность соединения, с которым оно объединено. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые могут использоваться в композициях согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть объединены с материалами-носителями для получения композиции в единичной лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подлежащего лечению, конкретного способа введения и т.д. Предпочтительно предложенные композиции получены так, чтобы доза от 0,01 до 100 мг/кг или от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки в день ингибитора могла быть введена пациенту, получающему указанные композиции, для получения желаемого терапевтического эффекта. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции.

Выражение "единичная лекарственная форма", используемое в настоящем документе, относится к физически дискретной единице предложенного соединения и/или его композиций, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Следует понимать, однако, что общее количество ежедневного применения активного агента (т.е. соединений и композиций согласно настоящему изобретению) будет зависеть от решения лечащего врача в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта (т.е. пациента) или организма будет зависеть от множества факторов, включая рассматриваемое нарушение и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого активного агента; конкретной применяемой композиции; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диеты субъекта; время введения, способ введения и скорость экскреции применяемого конкретного активного агента; длительность лечения и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Термин "парентеральный", используемый в настоящем документе, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудные, интратекальные, внутрипеченочные, внутрисосудистые и внутричерепные способы инъекции или инфузии.

В настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество вещества (например, терапевтического агента, композиции и/или состава), которое вызывает желаемый биологический ответ. Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически эффективное количество вещества представляет собой такое количество, которое является достаточным при введении его в качестве части режима дозирования субъекту, страдающему или восприимчивому к заболеванию, нарушению и/или состоянию для лечения, диагностики, предотвращения и/или задержки начала заболевания, нарушения и/или состояния. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как требуемый конечный биологический показатель, подлежащее доставке вещество, клетка-мишень или ткань и т.д. Например, эффективное количество предложенного соединения в составе для лечения заболевания, нарушения и/или состояния представляет собой количество, которое облегчает, улучшает, ослабляет, ингибирует, предотвращает, задерживает начало, уменьшает тяжесть и/или уменьшает частоту появления одного или более симптомов или особенностей заболевания, нарушения и/или состояния. Согласно некоторым вариантам реализации "терапевтически эффективное количество" представляет собой по меньшей мере минимальное количество предложенного соединения или композиции, содержащей предложенное соединение, которое является достаточным для лечения одного или более симптомов опосредованного МК2 заболевания или нарушения.

В настоящем документе термины "лечение", "лечить" и "излечение" относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, задержке начала, предотвращению, облегчению и/или ослаблению нарушения или состояния или одного или более симптомов нарушения или состояния, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации лечение может быть введено после того, как развились один или более симптомов. Согласно некоторым вариантам реализации термин "лечение" включает предотвращение или остановку прогрессирования заболевания или нарушения. Согласно другим вариантам реализации лечение можно вводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно вводить восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например для предотвращения или задержки их повторения. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации термин "лечение" включает предотвращение рецидива или рецидива заболевания или нарушения. В настоящем документе термин "ингибитор" определен как соединение, которое связывается с и/или ингибирует целевую протеинкиназу, МК2, с измеримой аффинностью. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор имеет IC_{50} и/или константу

связывания менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ или менее примерно 10 нМ.

Термины "измеряемая аффинность" и "измеряемое ингибирование", используемые в настоящем документе, означают измеримое изменение активности МК2 между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его композицию и МК2, и эквивалентным образцом, содержащим МК2 в отсутствие указанного соединения или его композиции.

В настоящем документе термин "необратимый" или "необратимый ингибитор" относится к ингибитору (т.е. соединению), которое может быть ковалентно связано киназой по существу необратимым образом. Это означает, что в то время как обратимый ингибитор может связываться (но обычно не способен образовывать ковалентные связи) с киназой и соответственно может диссоциировать от киназы, необратимый ингибитор будет оставаться по существу связанным с киназой, после того как произошло образование ковалентной связи. Необратимые ингибиторы обычно демонстрируют временную зависимость, при которой степень ингибирования растет со временем, в течение которого ингибитор находится в контакте с ферментом. Согласно некоторым вариантам реализации необратимый ингибитор будет оставаться по существу связанным с киназой после образования ковалентной связи и будет оставаться связанным в течение периода времени, продолжительность которого больше времени жизни белка. Способы определения того, действует ли соединение как обратимый ингибитор, известны среднему специалисту в данной области. Такие методы включают следующие, но не ограничиваются ими: эксперименты по ферментативному анализу кинетики профиля ингибирования соединения киназой, с применением масс-спектрометрии белковой мишени лекарственного средства, модифицируемой в присутствии ингибирующего соединения, по воздействию с перерывами, известному также как "вымывание" и применение меченая, например меченного радиоактивной меткой ингибитора, для демонстрации ковалентной модификации фермента, а также другие методы, известные средним специалистам в данной области.

В настоящем документе термин "устойчивость к лекарственному средству" относится к изменениям в последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа, кодирующей целевой белок, и/или аминокислотной последовательности целевого белка, и/или аминокислотной последовательности другого белка, которое снижает или предотвращает ингибирующее действие ингибитора на целевой белок. Не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению, т.е. соединения, которые являются необратимыми ингибиторами киназ, могут быть эффективными ингибиторами форм протеинкиназ, устойчивых к лекарственным средствам.

3. Описание примеров реализации.

В соответствии с приведенным в настоящем документе описанием в настоящем изобретении предложены необратимые ингибиторы киназы МК2. Без намерения ограничения какой-либо конкретной теорией, полагают, что такие соединения согласно изобретению содержат фрагмент, способный ковалентно связываться с ключевым остатком цистеина в связывающем домене киназы МК2. Такой фрагмент называется в настоящем документе как "реакционноспособный фрагмент". Для среднего специалиста в данной области понятно, что киназа МК2, а также их мутантные варианты содержат остаток цистеина в связывающем домене. Без намерения ограничения какой-либо конкретной теорией, полагают, что близость реакционноспособного фрагмента, присутствующего на предложенном ингибиторе МК2, к представляющему интерес цистеину облегчает ковалентную модификацию указанного цистеина реакционноспособным фрагментом.

Представляющие интерес остатки цистеина могут быть описаны путем идентификации части аминокислотной последовательности МК2 киназы, которая включает такой представляющий интерес остаток цистеина. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации Cys140 киназы МК2 характеризуется тем, что Cys140 представляет собой цистеин, содержащийся в следующей аминокислотной последовательности киназы МК2:

SEQ ID NO. 1:

MLSNSQGQSPVPFPAPAPPPQPPTPALPHPPAQPPPPPPQFPQFHVKSGLQIKKNAII
DDYKVTSSQVLGLGINGKVLQIFNKRTQEKFALKMLQDCPKARREVELHWRASQCPHIVRIVDVY
ENLYAGRKCLLIVMECLDGGELFSRIQDRGDAFTEREASEIMKSIGEAIQYLHSINIAHRDVKPE
NLLYTSKRPNAILKLTDFGFAKETTSHNSLTPCYTPYYVAPEVLGPEKYDKSCDMWSLGVIMYI
LLCGYPPFYSNHGLAISPGMKTRIRMGQYEFNPWEVSEEVKMLIRNLLKTEPTQRM TITEF
MNHWPWMQSTKVPQTPLHTSRVLKEDKERWEDVKEEMTSALATMRVDYEQIKIKKIEDASNPLL
LKRRKKARALEAAALAH.

Для целей ясности Cys140 показан в укороченной аминокислотной последовательности ниже:

SEQ ID NO. 2:

NLYAGRKCLLIVMEC(140)LDGGELFSRIQDR.

В обеих SEQ ID NO: 1 и 2 цистеин 140 выделен жирным шрифтом с подчеркиванием.

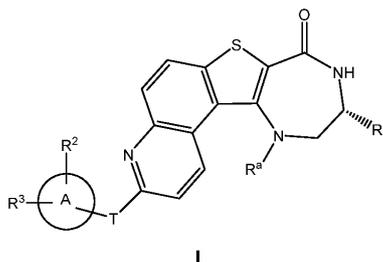
Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему изобретению включают реакционноспособный фрагмент, характеризующийся тем, что соединения ковалентно модифици-

руют Cys140 киназы МК2.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему изобретению включают реакционноспособный фрагмент, характеризующийся тем, что такие соединения связываются с мишенью, представляющей собой Cys140 киназы МК2, таким образом необратимо ингибируя указанную киназу.

Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации реакционноспособный фрагмент, присутствующий на предложенном соединении ингибиторе МК2, может ковалентно связываться с остатком цистеина и благодаря этому необратимо ингибировать фермент. Согласно некоторым вариантам реализации остаток цистеина представляет собой Cys140 в МК2. Средний специалист в данной области поймет, что для такого ковалентного связывания подходят различные реакционноспособные фрагменты, определенные в настоящем документе. Такие реакционноспособные фрагменты включают группы, описанные в настоящем документе и изображенные ниже, но не ограничиваются ими.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота;

Т представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(S)-, -Si(R⁴)₂-, -P(R⁵)-, -P(O)₂-, или двухвалентную насыщенную прямую или разветвленную 1-3-членную углеводородную цепь, где углеводородная цепь необязательно замещена оксо или -OR;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆алифатический фрагмент или

две группы R на одном и том же атоме азота вместе с атомом азота образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы;

R^a представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆алифатический фрагмент;

R¹ представляет собой -R или -(CH₂)_pR^x;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R^x представляет собой -CN, -NO₂, галоген, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -SO₂N(R)₂ или -N(R)SO₂;

R² представляет собой галоген, -CN, -SR^y, -S(O)R^y, -SO₂R^y, -OSO₂R^y, -OC(O)R^y или -OP(O)₂OR^y;

каждый R^y независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆алифатического фрагмента или необязательно замещенного фенила;

R³ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алифатический фрагмент, -CN, -NO₂, галоген, -OR, -N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -Cy, -C(O)N(R)-Cy, -C(O)-Cy, -O-Cy, -O-(CH₂)_n-Cy, -(CH₂)_n-O-Cy, -N(R)-Cy, -N(R)-(CH₂)_n-Cy, -(CH₂)_n-N(R)-Cy или -(CH₂)_m-Cy;

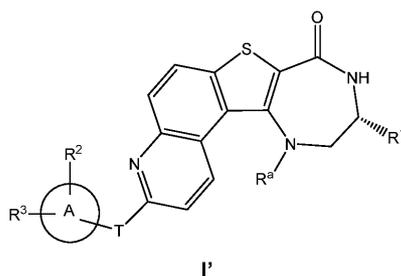
каждый R⁴ независимо представляет собой водород, -OR, C₁₋₆алифатический фрагмент, фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R⁵ независимо представляет собой -OR, C₁₋₆алифатический фрагмент, фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из m и n независимо представляет собой 0-4;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 3-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного или мостикового бициклического карбоциклического кольца, или 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного или мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I'



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота, или 8-14-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Т представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(S)-, -Si(R⁴)₂-, -P(R⁵)-, -P(O)₂-, или двухвалентную насыщенную прямую или разветвленную 1-3-членную углеводородную цепь, где углеводородная цепь необязательно замещена оксо или -OR;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆алифтический фрагмент или

две группы R на одном и том же атоме азота вместе с атомом азота образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы;

R^a представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆алифтический фрагмент;

R¹ представляет собой -R или -(CH₂)_pR^x;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R^x представляет собой -CN, -NO₂, галоген, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -SO₂N(R)₂ или -N(R)SO₂;

R² представляет собой галоген, -CN, -SR^y, -S(O)R^y, -SO₂R^y, -OSO₂R^y, -OC(O)R^y или -OP(O)₂OR^y;

каждый R^y независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆алифтического фрагмента или необязательно замещенного фенила;

R³ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алифтический фрагмент, -CN, -NO₂, галоген, -OR, -N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -Cy, -C(O)N(R)-Cy, -C(O)-Cy, -O-Cy, -O-(CH₂)_n-Cy, -(CH₂)_n-O-Cy, -(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -N(R)-Cy, -N(R)-(CH₂)_n-Cy, -(CH₂)_n-N(R)-Cy или -(CH₂)_m-Cy;

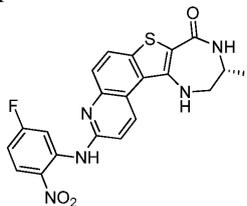
каждый R⁴ независимо представляет собой водород, -OR, C₁₋₆алифтический фрагмент, фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R⁵ независимо представляет собой -OR, C₁₋₆алифтический фрагмент, фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

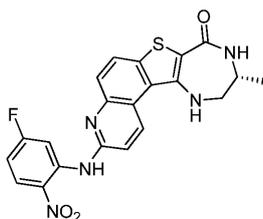
каждый из m и n независимо представляет собой 0-4;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 3-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного или мостикового бициклического карбоциклического кольца или 6-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного или мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I, где указанное соединение не представляет собой:



Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I', где указанное соединение не представляет собой:



Как в целом определено выше и описано в настоящем документе, каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алифтический фрагмент, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; где R° может быть замещен галогеном, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$; $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\circ$ или $-SSR^\circ$ или два независимых варианта R° могут быть необязательно взяты с их промежуточным атомом(ами) с образованием 3-12-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного моно- или бициклического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Согласно некоторым таким вариантам реализации каждый R° не замещен или, в случае когда присутствует "галоген", замещен только с одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} -алифатического фрагмента, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Как в целом определено выше, T представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из $-N(R)$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-SO_2$ -, $-C(S)$ -, $-Si(R^4)_2$ -, $-P(R^5)$ -, $-P(O)_2$ -, или двухвалентную насыщенную прямую или разветвленную 1-3-членную углеводородную цепь, где углеводородная цепь необязательно замещена оксо или $-OR$, где каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-N(R)$ -, $-O$ - или $-S$ -. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-NH$ -. Согласно другим вариантам реализации T представляет собой $-O$ -. Согласно другим вариантам реализации T представляет собой $-S$ -. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-N(R)$ -, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-N(CH_3)$ -. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-N(R)$ -, где R представляет собой C_{1-6} -алифтический фрагмент, необязательно замещенный $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ или $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$. Согласно некоторым таким вариантам реализации R° является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-N(R)$ -, где R представляет собой C_{1-6} -алифтический фрагмент, необязательно замещенный $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ или $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, где R° представляет собой водород или C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-N(CH_2CH_2N(R^\circ)_2)$ - или $-N(CH_2CH_2OR^\circ)$ -, где R° представляет собой водород или C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T выбран из T фрагментов, присутствующих на соединениях, показанных в табл. 1, ниже. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из $-N(R)$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-SO_2$ -, $-C(S)$ -, $-Si(R^4)_2$ -, $-P(R^5)$ -, $-P(O)_2$ -, двухвалентный 3-7-членный циклоалкилен или двухвалентную насыщенную прямую или разветвленную 1-3-членную углеводородную цепь, где углеводородная цепь необязательно замещена галогеном, $-R$, дейтерием, оксо или $-OR$, где каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой двухвалентный 3-7-членный циклоалкилен или двухвалентную насыщенную прямую или разветвленную 1-3-членную углеводородную цепь, где углеводородная цепь необязательно замещена галогеном, $-R$, дейтерием, оксо или $-OR$, где каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой двухвалентный 3-7-членный циклоалкилен. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой 1,1-циклопропилен. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой двухвалентную насыщенную прямую или разветвленную 1-3-членную углеводородную цепь, где углеводородная цепь необязательно замещена галогеном, $-R$, дейтерием, оксо или $-OR$, где каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации T представляет собой $-CF_2$ -, $-C(Me)_2$ - или $-CD_2$ -.

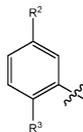
Как в целом определено выше, R^a представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} -алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой необязательно замещенный

C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^a представляет собой метил. Как в целом определено выше, R^1 представляет собой $-R$ или $-(CH_2)_pR^x$, где p представляет собой 0, 1, 2 или 3 и R^x представляет собой $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-SO_2N(R)_2$ или $-N(R)SO_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-R$, $-CH_2OR$ или $-CH_2N(R)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-R$, где $-R$ представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_2R^x$, где R^x представляет собой $-OR$ или $-N(R)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_2OCH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_2NH_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_2NHCH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_2N(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой $-CH_2OH$. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 выбран из R^1 фрагментов, присутствующих на соединениях, изображенных в табл. 1, ниже.

Как в целом определено выше, кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота, или 8-14-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 8-14 бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

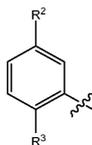
Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 представляет собой электроноакцепторную группу. Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые фрагменты, охватываемые определением R^3 , представляют собой электроноакцепторные группы. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 выбран из $-CN$, $-NO_2$, галогена, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$ или $-C(O)-Cu$. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 выбран из $-CN$, галогена, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$ или $-C(O)-Cu$. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$, $-O-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-O-Cu$, $-N(R)-Cu$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cu$ или $-(CH_2)_m-Cu$. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент, $-CN$, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$, $-O-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-O-Cu$, $-N(R)-Cu$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cu$ или $-(CH_2)_m-Cu$. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 выбран из $-CN$, $-NO_2$ или галогена. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^3 выбран из $-CN$ или галогена.

Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой фенил и R^2 находится в мета-положении фенильного кольца и R^3 находится в орто-положении фенильного кольца. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой:



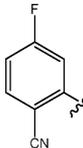
где R^2 является таким, как определено выше и в настоящем документе, и R^3 представляет собой электроноакцепторную группу и где волнистая линия указывает на место присоединения кольца А к Т.

Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой:



где R^2 представляет собой галоген и R^3 представляет собой $-CN$ и где волнистая линия указывает на место присоединения кольца А к Т.

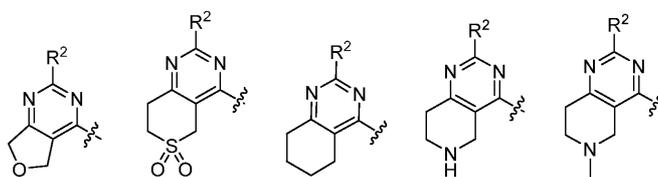
Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой:



где волнистая линия указывает на место присоединения кольца А к Т.

Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой пиридил. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой пиримидинил.

Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой пиридазинил. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой пиазинил. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой триазинил. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 8-14-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А представляет собой 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации кольцо А выбрано из:



Как в целом определено выше, R^2 представляет собой галоген, $-CN$, $-SR^y$, $-S(O)R^y$, $-SO_2R^y$, $-OSO_2R^y$, $-OC(O)R^y$ или $-OP(O)_2OR^y$, где каждый R^y независимо выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алифтического фрагмента или необязательно замещенного фенила. Специалисту в данной области техники будет понятно, что фрагменты, охватываемые определением R^2 , представляют собой уходящие группы. Уходящие группы хорошо известны в данной области техники, например, см., "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4th Ed., p. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой хлор. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-SR^y$ или $-SO_2R^y$. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-SR^y$ или $-SO_2R^y$ и R^y представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-SCH_3$ или $-SO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 выбран из фрагментов R^2 , присутствующих на соединениях, изображенных в табл. 1, ниже.

Как в целом определено выше, R^3 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cy$, $-C(O)N(R)-Cy$, $-C(O)-Cy$, $-O-Cy$, $-O-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-O-Cy$, $-N(R)-Cy$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cy$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cy$ или $-(CH_2)_n-Cy$, где каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4 и каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 3-9-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного или мостикового бициклического карбоциклического кольца или 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного или мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное циклопропильное или циклогексильное кольцо.

Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Su представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, со-

держащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из оксетанила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 3-7-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым таким вариантам реализации Су представляет собой 3,6-дигидро-2Н-пиранил или 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

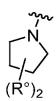
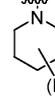
Согласно некоторым вариантам реализации Су необязательно замещен фенолом. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Су необязательно замещен пиридилом.

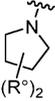
Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное или мостиковое бициклическое карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное или мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой необязательно замещенное 8-членное насыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым таким вариантам реализации Су представляет собой (1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил (т.е. фрагмент, имеющий структуру ).

мент, имеющий структуру ).

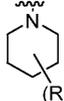
Согласно некоторым вариантам реализации подходящий для замещения атом углерода в Су необязательно замещен галогеном, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где R° представляет собой водород или C_{1-6} алифтический фрагмент, необязательно замещенный галогеном или $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$; и R^\bullet представляет собой C_{1-4} алифатический фрагмент или два независимых варианта R° , взятые вместе с их промежуточным атомом(ами), образуют 3-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 0-1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы.

Согласно некоторым вариантам реализации подходящий для замещения атом азота в Су необязательно замещен $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\dagger$, где R^\dagger представляет собой водород или C_{1-6} алифтический фрагмент.

Согласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой  или , где каждый R° представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации Су пред-

ставляет собой , где каждый R° представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент и два варианта R° , взятые вместе с их промежуточным атомом(ами), образуют 3-4-членное насыщенное кольцо, содержащее 0-1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. Согласно некоторым таким вариантам ре-

лизации Су представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексил (т.е. фрагмент, имеющий структуру ). Со-

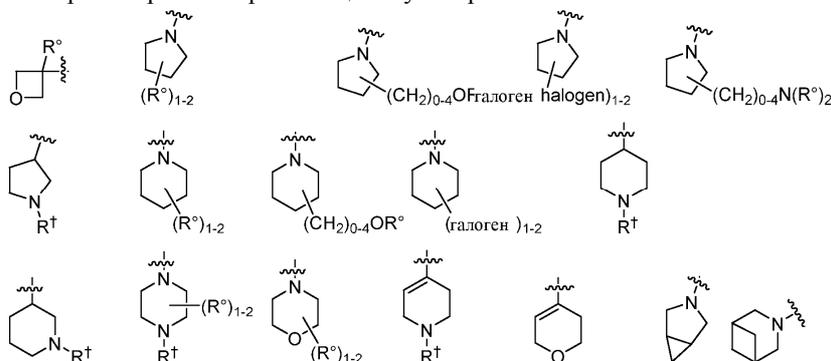
гласно некоторым вариантам реализации Су представляет собой , где каждый R° представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент и два варианта R° , взятые вместе с их промежуточным атомом(ами),

образуют 3-4-членное насыщенное кольцо, содержащее 0-1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. Согласно некоторым таким вариантам реализации Су представляет собой



3-азабицикло[3.1.1]гептил (т.е. фрагмент, имеющий структуру

Согласно некоторым вариантам реализации Су выбран из:



Специалисту в данной области будет понятно, что определение R^3 включает электроакцепторные группы (например, $-CN$, $-NO_2$, галоген, и т.д.) и сольбилизирующие группы (например, $-N(R)_2$, $-Su$, $-C(O)N(R)-Su$, $-C(O)-Su$, $-O-Cu$, $-O-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-O-Cu$, $-N(R)-Cu$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$ и т.д.). Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой электроакцепторную группу. Согласно другим вариантам реализации R^3 представляет собой сольбилизирующую группу.

Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$, $-O-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-O-Cu$, $-N(R)-Cu$, $-N(R)-(CH_2)_n-Cu$, $-(CH_2)_n-N(R)-Cu$ или $-(CH_2)_m-Cu$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_nO-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ или $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент, необязательно замещенный $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$. Согласно некоторым таким вариантам реализации R° представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент, необязательно замещенный $-(CH_2)_{0-4}SO_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ или $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, где R° представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_{0-4}SO_2R^\circ$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_{1-4}N(R^\circ)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-CH_2N(R^\circ)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-CH_2OR^\circ$ или $-CH_2SO_2R^\circ$. Согласно некоторым таким вариантам реализации R° представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент, необязательно замещенный $-CN$, галогеном или $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, где R° представляет собой C_{1-4} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCH_2CHF_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCD_2CD_3$, $-CH_2OCH_2CH_2F$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$, $-CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2NHC(CH_3)_3$, $-CH_2N(CH_3)C(CH_3)_3$, $-CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_m-Cu$, где Су является таким как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-CH_2Cu$, где Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_m-Cu$, где Су представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное или мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, где Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, где Су представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 пред-

ставляет собой $-Cu$, где Cu является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

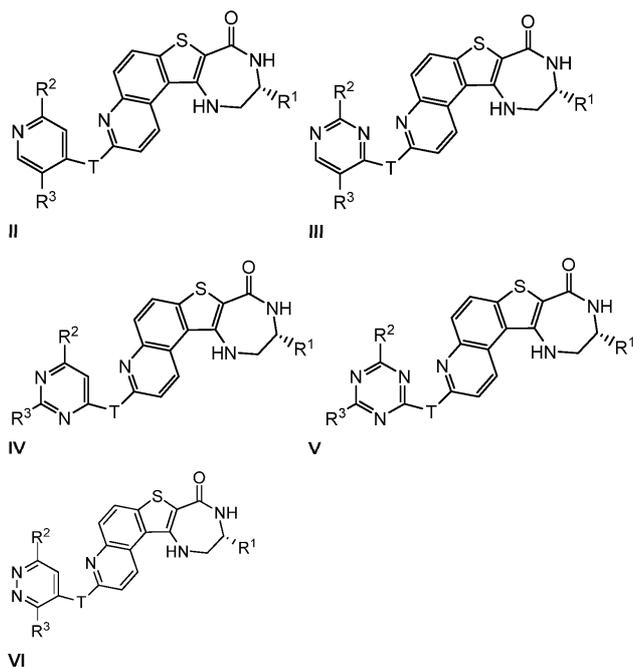
Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент, выбранный из $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ и $-CH_3$.

Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-OR$, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 выбран из $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, и $-OCH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-N(R)_2$, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-N(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой галоген, $-CN$, NO_2 , $-C(O)N(R)_2$, или $-C(O)OR$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой галоген, $-CN$, или NO_2 . Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой фтор, хлор или бром. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-C(O)N(R)_2$ или $-C(O)OR$, где каждый R является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 выбран из $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$ и $-OC(O)CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 выбран из $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$ и $-OC(O)CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-OR$, $-O-Cu$, или $-O-(CH_2)_n-Cu$, где каждый из R , n , m и $-Cu$ является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$ или $-O-(CH_2)_n-Cu$, где каждый $-Cu$ независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$ или $-O-(CH_2)_n-Cu$, где каждый $-Cu$ представляет собой необязательно замещенное циклопропильное кольцо.

Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$ или $-O-(CH_2)_n-Cu$, где каждый $-Cu$ независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$ или $-O-(CH_2)_n-Cu$, где каждый $-Cu$ независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из оксетанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, пиперазинила и морфолинила. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-Cu$, $-(CH_2)_m-Cu$, $-C(O)N(R)-Cu$, $-C(O)-Cu$, $-O-Cu$ или $-O-(CH_2)_n-Cu$, где каждый $-Cu$ независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из оксетанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиридила, пиперазинила и морфолинила. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_m-Cu$ или C_{1-6} алифтический фрагмент, замещенный $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-CH_2Cu$ или $-CH_2OR^\circ$. Согласно некоторым вариантам реализации R° является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_m-Cu$ или $-(CH_2)_mOR$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-CH_2Cu$ или $-CH_2OR$. Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой $-(CH_2)_m-Cu$, где Cu представляет собой необязательно замещенный пиперидинил.

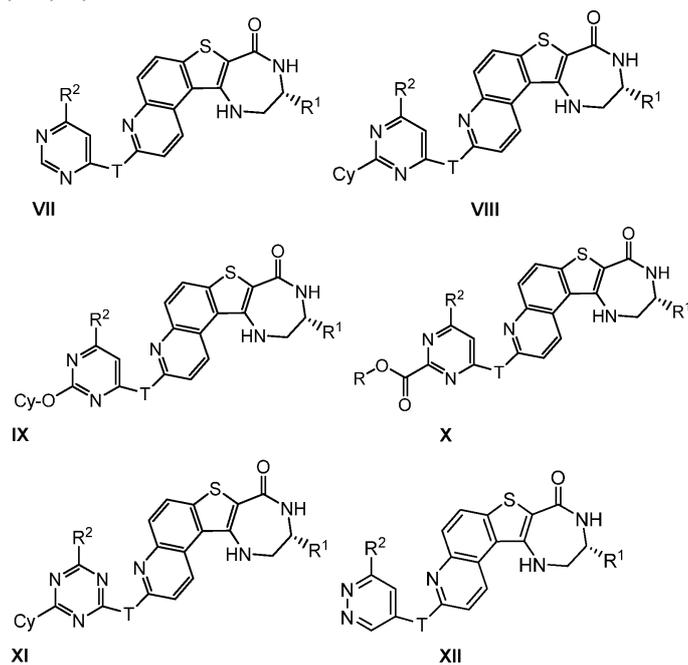
Как в целом определено выше, каждый из m и n независимо представляет собой 0-4. Согласно некоторым вариантам реализации m представляет собой 1-2. Согласно некоторым вариантам реализации m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам реализации m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам реализации n представляет собой 1-2. Согласно некоторым вариантам реализации n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам реализации n представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам реализации R^3 выбран из фрагментов R^3 , присутствующих на соединениях, изображенных в табл. 1, ниже. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул II, III, IV, V или VI:



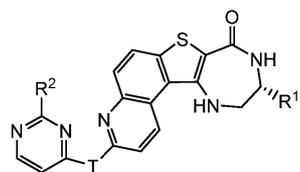
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , T, R^2 и R^3 является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул VII, VIII, IX, X, XI или XII:

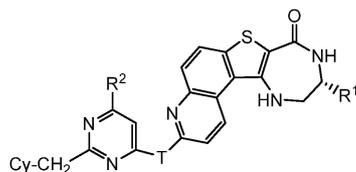


или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , T, R^2 , R и -Cy является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

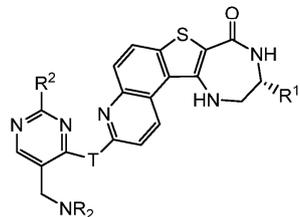
Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI или XXII:



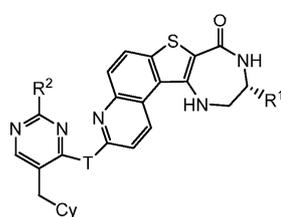
XIII



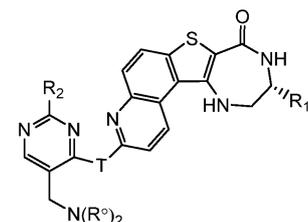
XIV



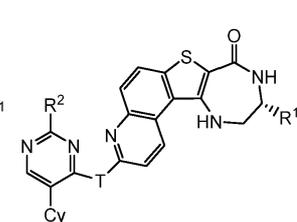
XVI



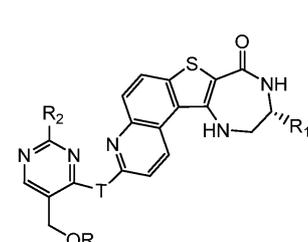
XVII



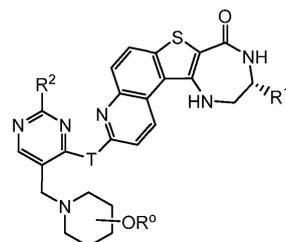
XVIII



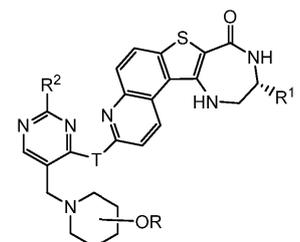
XIX



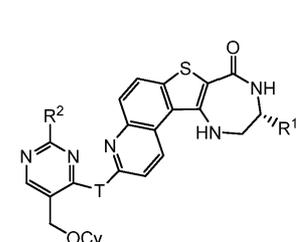
XX



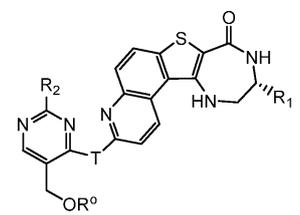
XXI



XXII



XXIII



XXIV

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , T , R^2 , R , R° и $-Cy$ является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

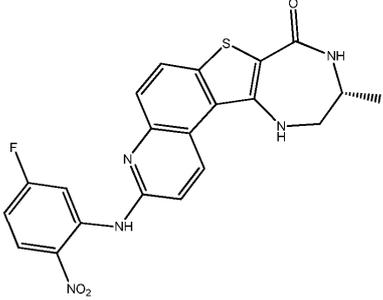
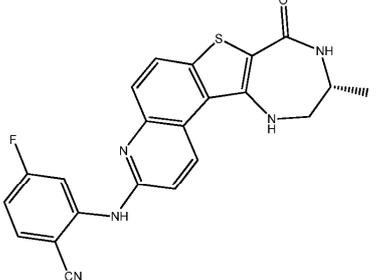
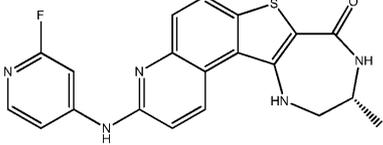
Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул XXV или XXVI:

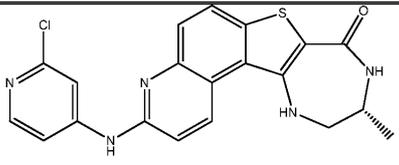
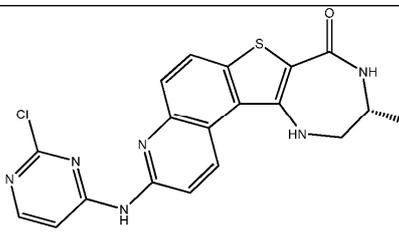
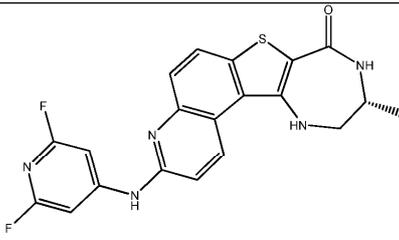
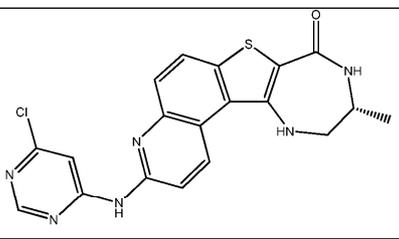
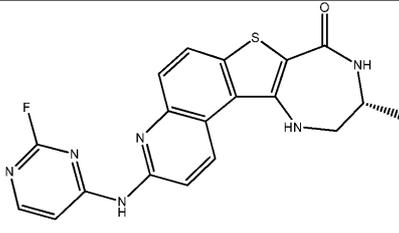
$-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\delta\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ или $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифтический фрагмент, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и R° может быть замещен галогеном, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{O}(\text{галоген}-\text{R}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ или $-\text{SSR}^\circ$. Согласно некоторым таким вариантам реализации R° представляет собой C_{1-4} алифатический фрагмент.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное или мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенный 7-12-членное насыщенное конденсированное или мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{Su}$, где Su представляет собой 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанное кольцо необязательно замещено оксо, галогеном; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$. Согласно некоторым таким вариантам реализации R° является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где подходящий для замещения атом углерода на Su необязательно замещен галогеном, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ или $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ и подходящий для замещения атом азота на Su необязательно замещен $-\text{R}^\dagger$, где R° представляет собой водород или C_{1-6} алифтический фрагмент, необязательно замещенный галогеном или $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, где R° представляет собой C_{1-4} алифатический фрагмент и R^\dagger представляет собой C_{1-6} алифтический фрагмент. Согласно некоторым таким вариантам реализации два независимых варианта R° могут быть необязательно взяты с их промежуточным атомом(ами) с образованием 3-12-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного моно- или бициклического кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

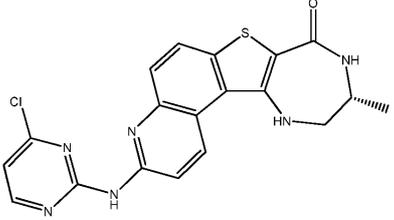
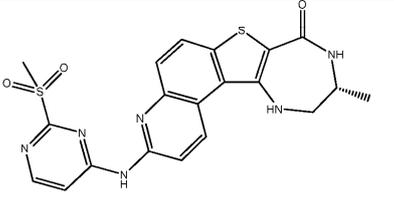
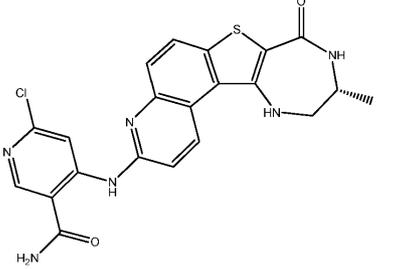
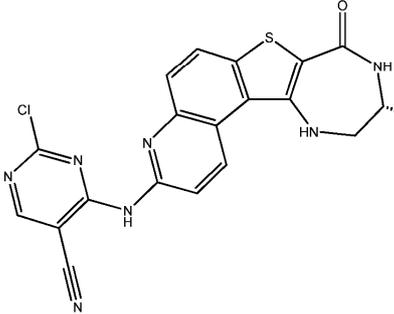
Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное или мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенное 3-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул I или III, где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{Su}$, где Su представляет собой необязательно замещенный

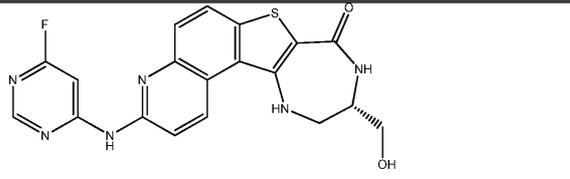
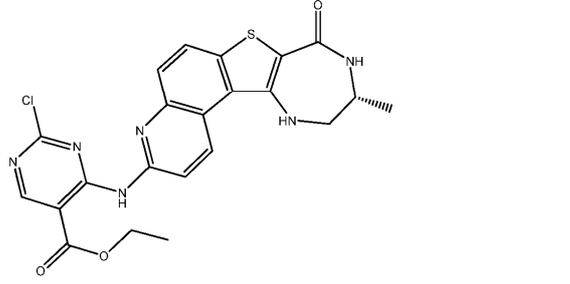
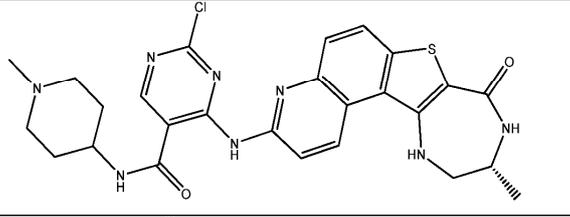
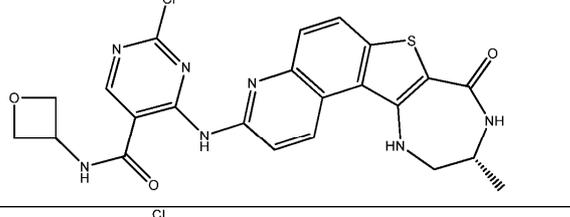
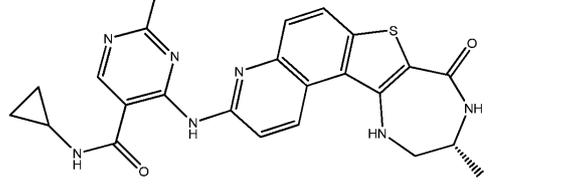
Таблица 1

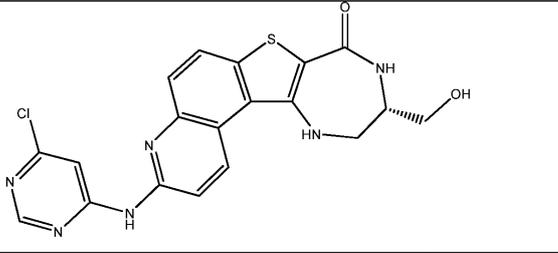
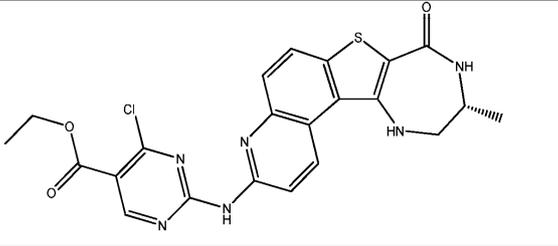
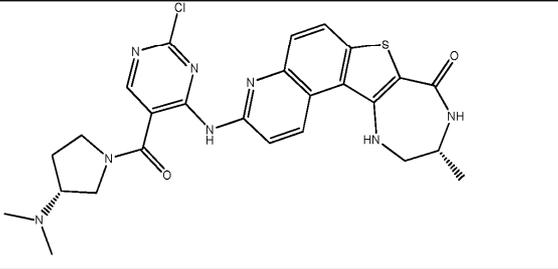
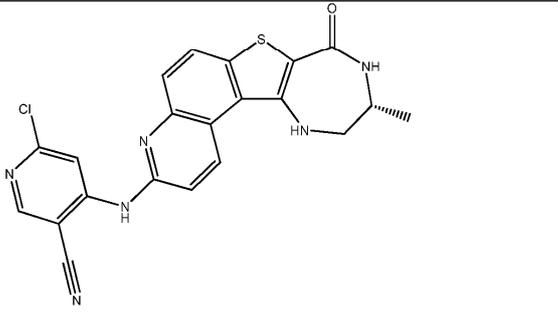
Соединение #	Структура
I-1	 <chem>CN1CC[C@@H](C)N1C(=O)c2sc3ccc(cc32)Nc4ccc5nc(Nc6cc(F)cc([N+](=O)[O-])c6)cc5</chem>
I-2	 <chem>CN1CC[C@@H](C)N1C(=O)c2sc3ccc(cc32)Nc4ccc5nc(Nc6cc(F)cc(C#N)c6)cc5</chem>
I-3	 <chem>CN1CC[C@@H](C)N1C(=O)c2sc3ccc(cc32)Nc4ccc5nc(Nc6cc(F)ncn6)cc5</chem>

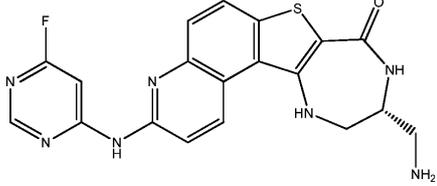
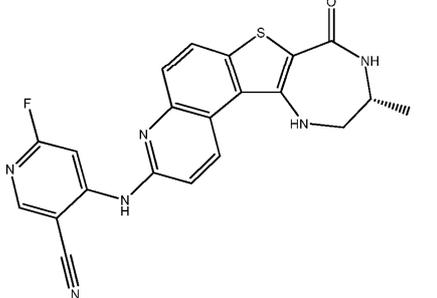
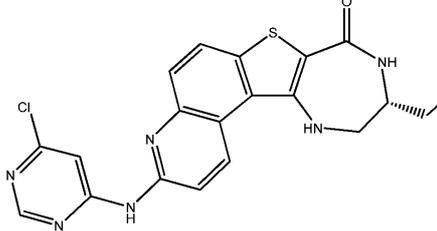
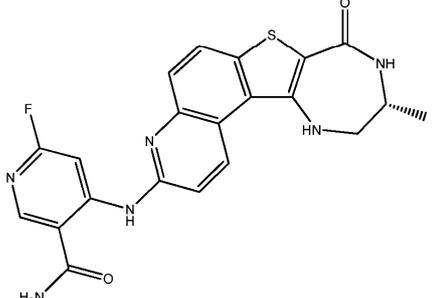
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

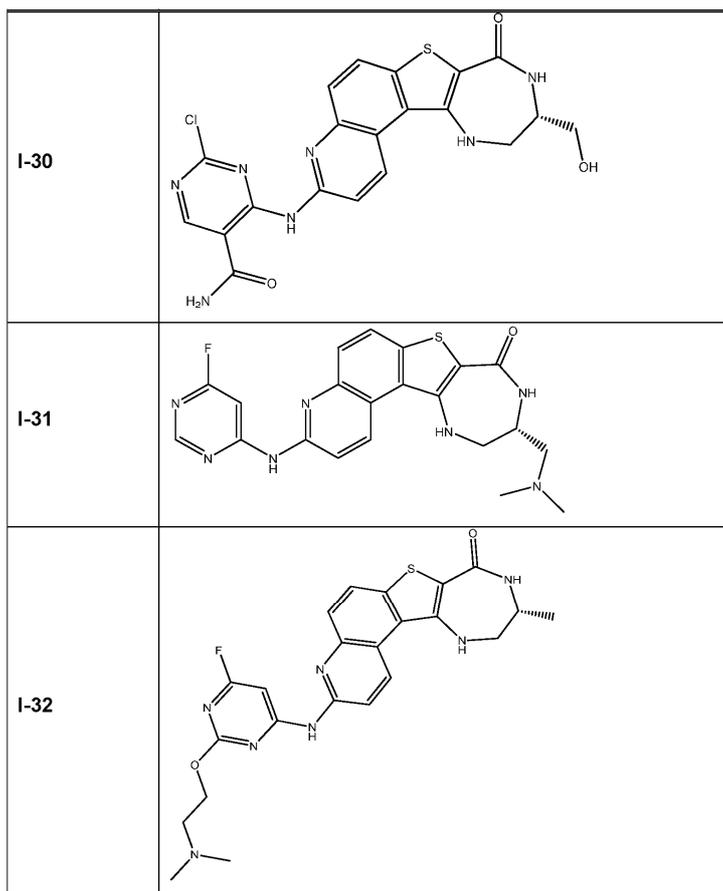
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

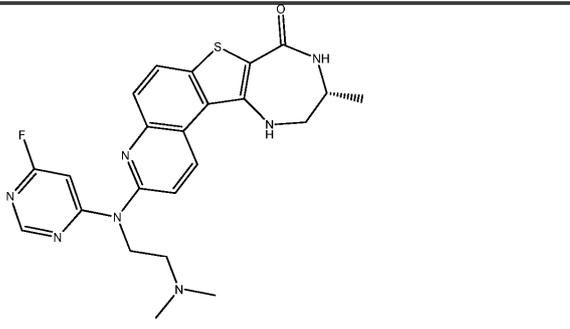
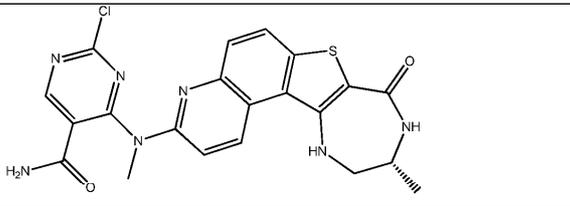
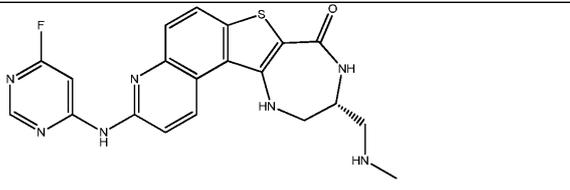
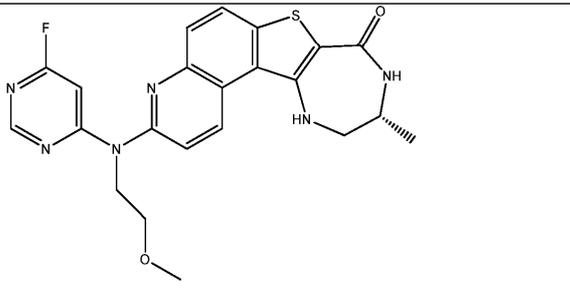
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

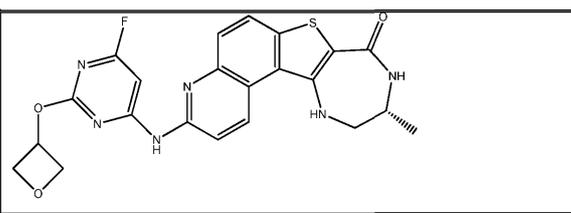
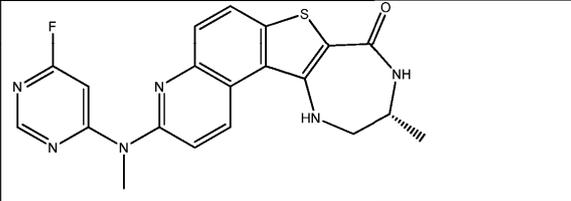
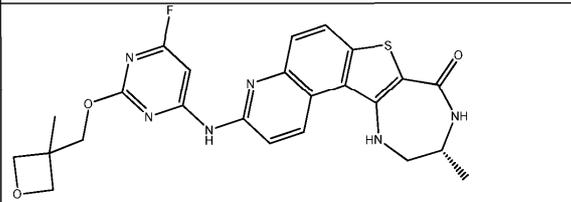
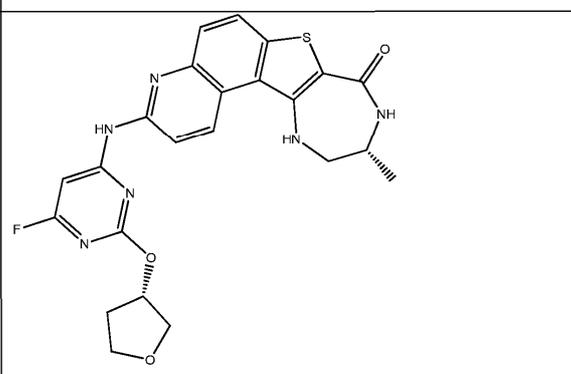
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	

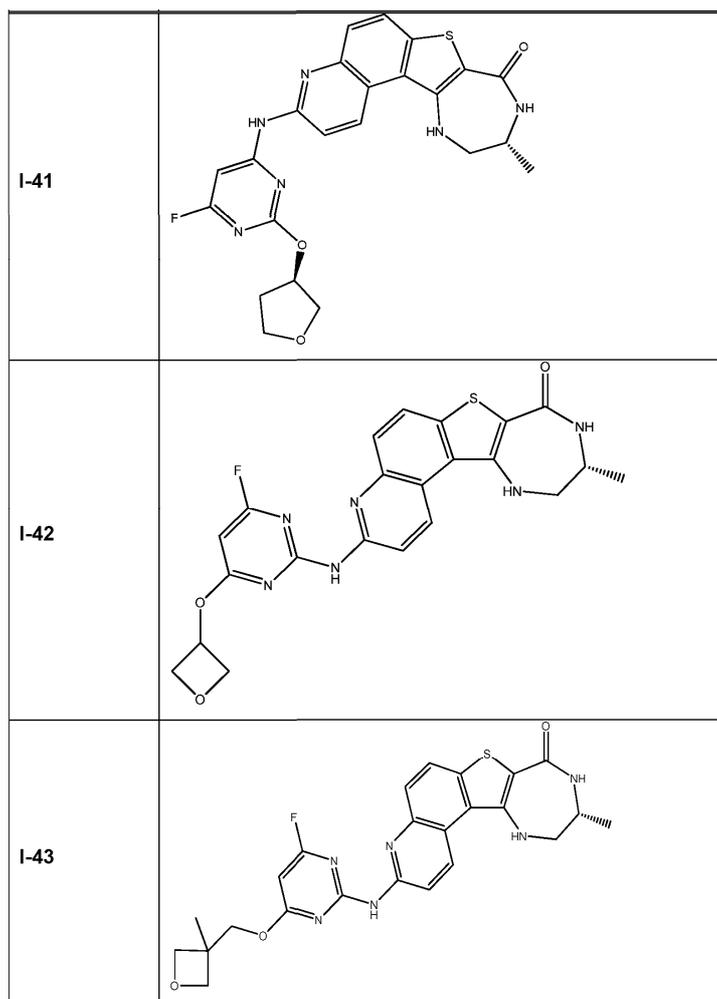
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

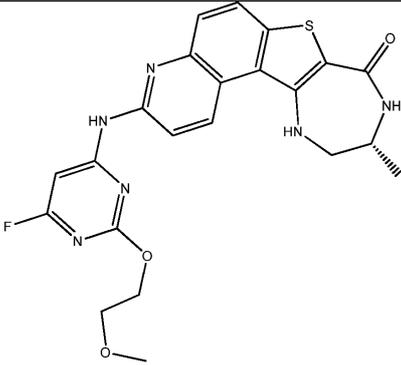
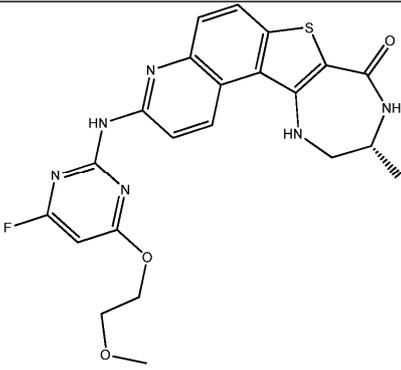
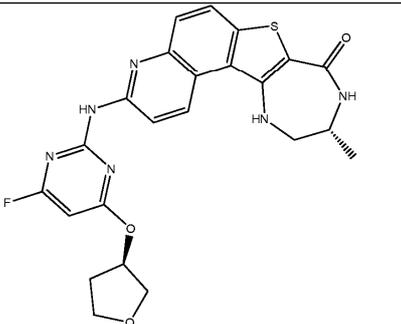
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

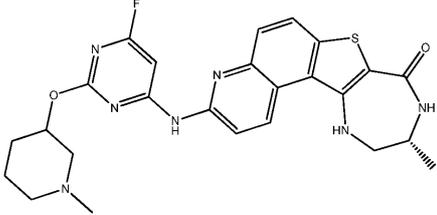
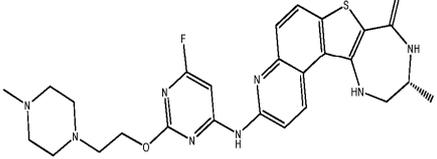
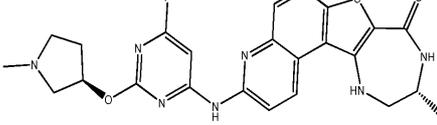
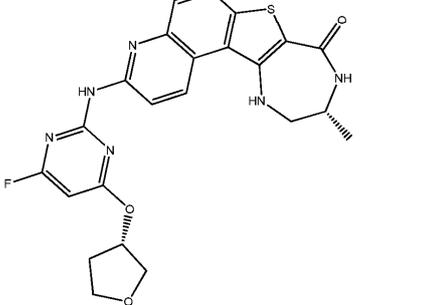


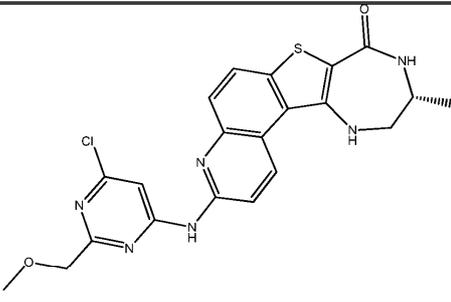
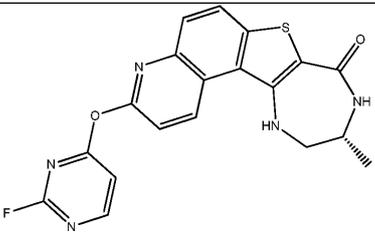
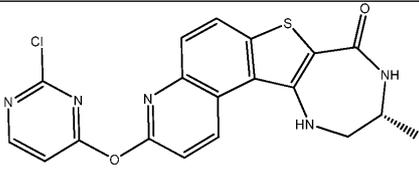
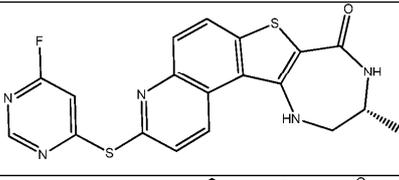
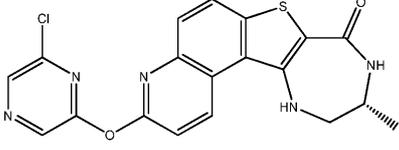
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

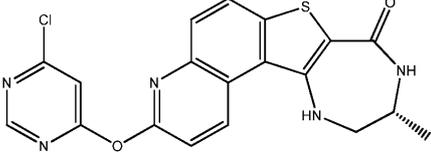
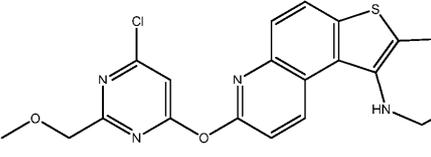
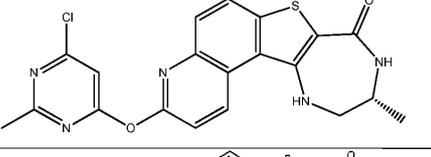
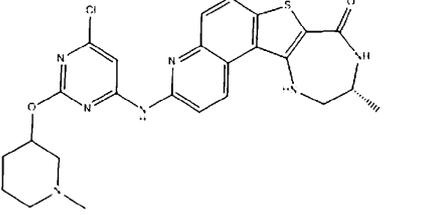
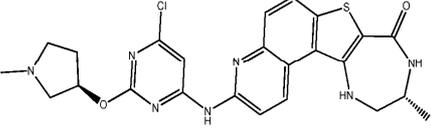
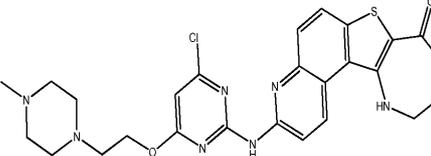
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

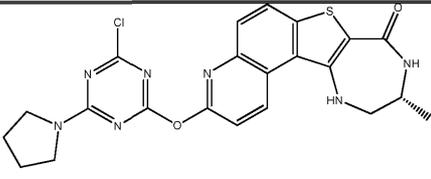
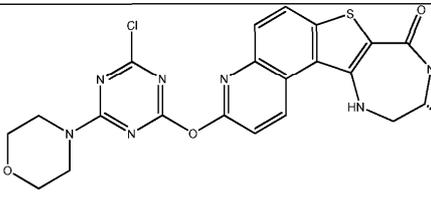
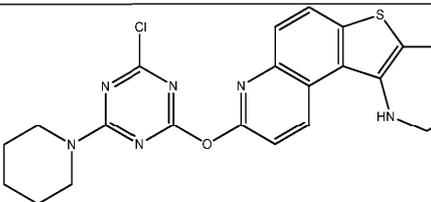
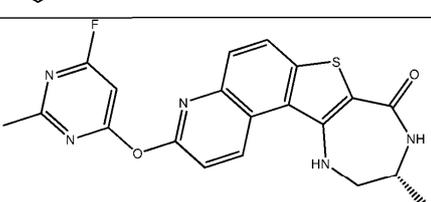
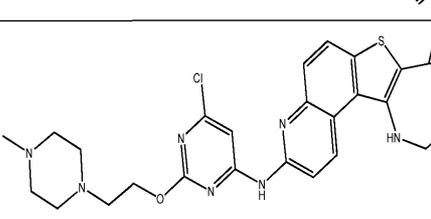


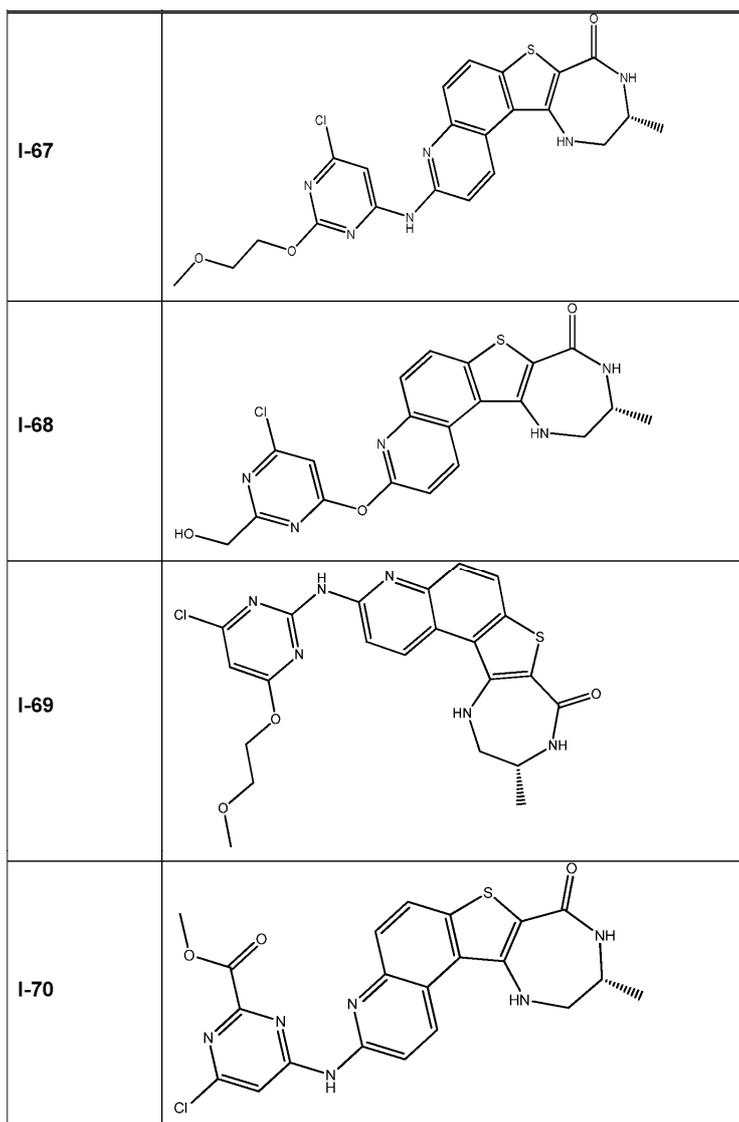
I-44	
I-45	
I-46	

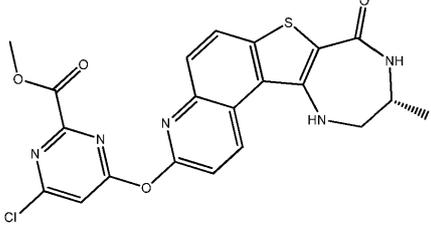
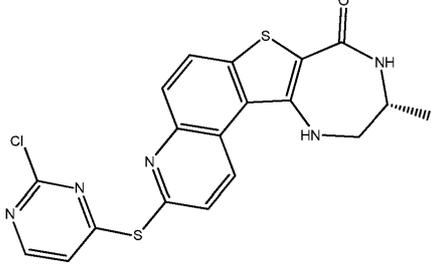
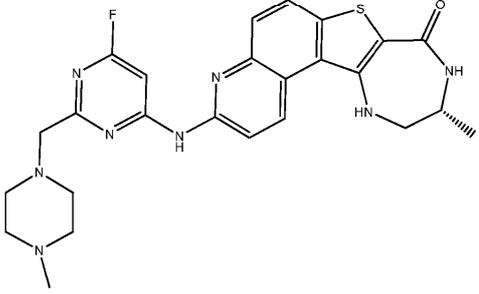
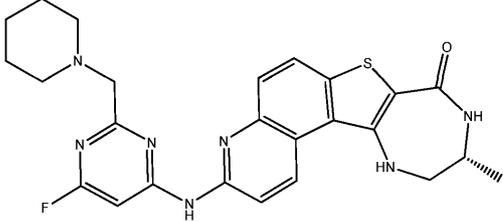
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	

I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	

I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	

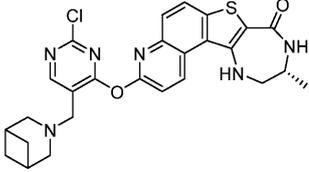
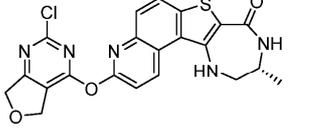
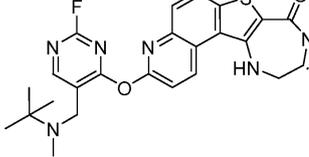
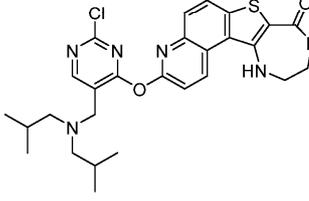
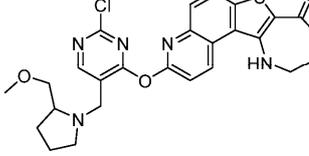
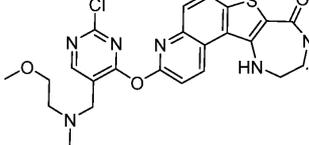
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	



I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

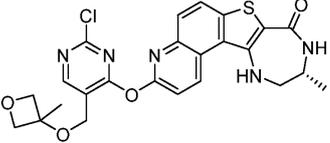
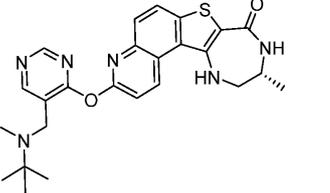
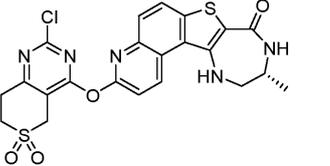
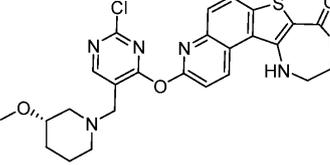
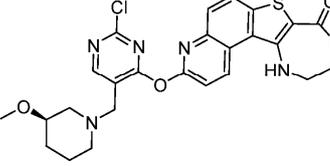
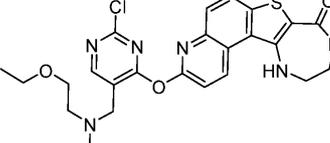
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

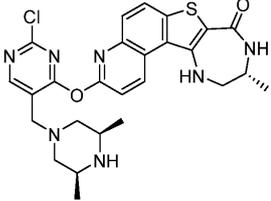
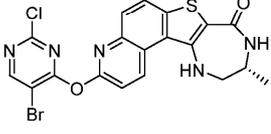
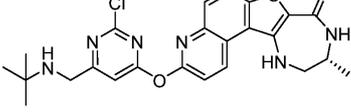
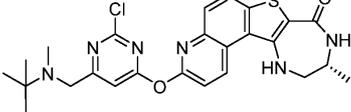
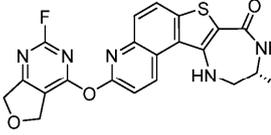
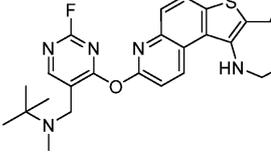
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

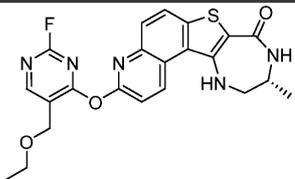
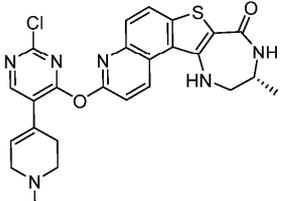
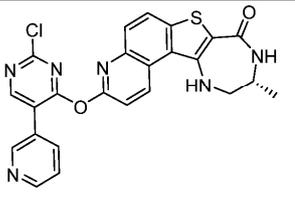
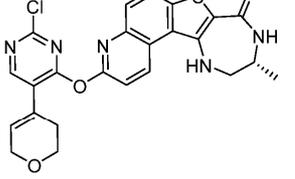
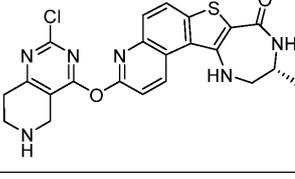
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	

I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

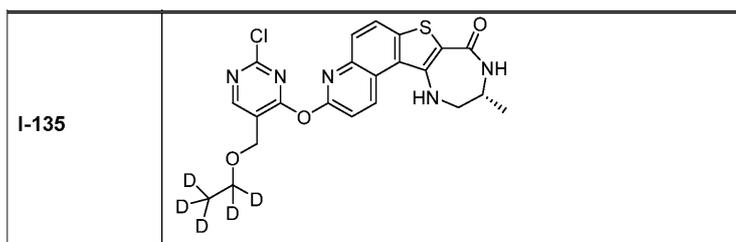
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	

I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

I-121	
I-122	
I-123	
I-124	
I-125	

I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	



Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено соединение, показанное в табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Применения, составы и введение.

Фармацевтически приемлемые композиции.

В соответствии с другим вариантом реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду. Согласно некоторым вариантам реализации количество соединения в композициях согласно изобретению является эффективным для значимого ингибирования МК2 или ее мутанта в биологическом образце или в пациенте. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему изобретению получают в лекарственных формах для введения пациенту, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему изобретению получают в виде лекарственной формы для орального введения. Соединения и композиции в соответствии со способом настоящего изобретения вводят с применением любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести нарушения, описанного в настоящем документе (т.е. опосредуемого МК2 заболевания или нарушения). Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, способа введения и т.п. Соединения согласно изобретению предпочтительно получены в виде единичной дозированной формы для облегчения введения и однородности дозирования.

Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально, внутривенно, внутривенно через имплантированный резервуар. В некоторых вариантах реализации композиции вводят перорально, внутривенно или внутривенно.

Стерильные формы для инъекций композиций согласно настоящему изобретению могут быть водными или масляными суспензиями. Указанные суспензии могут быть получены по хорошо известным в данной области технологиям с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций могут также представлять собой стерильные растворы для инъекций или суспензии в нетоксичных парентерально приемлемых разбавителях или растворителях, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, согласно настоящему изобретению стерильные, нелетучие масла, согласно тому, как это принято в практике, используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и её глицеридные производные, могут быть использованы для приготовления вещества для инъекций, поскольку являются натуральными фармацевтически приемлемыми маслами, например, такими как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтиловой форме. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечные спиртовые растворители или диспергирующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза или похожие диспергирующие агенты, которые широко используются при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты, сорбитан алкил эфиры и другие эмульгирующие агенты или вещества, улучшающие биодоступность, которые повсеместно используются в производстве фармацевтически-приемлемых солей, жидкостей или других лекарственных форм, могут также использоваться при составлении лекарственного состава.

Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр для удержания бактерий или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции перед использованием.

Чтобы продлить действие соединения согласно настоящему изобретению, часто желательно замедлить поглощение соединения после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. Затем скорость поглощения соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное поглощение вводимого парентерально соединения осуществляется посредством растворе-

ния или суспендирования соединения в масляном носителе. Инъецируемые формы депо изготавливают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биodeградируемых полимерах, таких как полилактид-полиглицолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы используемого конкретного полимера скорость высвобождения соединения можно контролировать. Примеры других биологически разлагаемых полимеров включают полиортоэфир и полиангидриды. Инъецируемые составы депо также получают путем захвата соединения в липосомах или микроэмульсиях, которые совместимы с тканями организма.

Согласно некоторым вариантам реализации предложенные фармацевтически приемлемые композиции составлены для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения вводят без пищи. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения вводят с пищей. Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если необходимо, могут быть добавлены некоторые подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или а) наполнителями или добавками, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремневая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь; с) увлажнителями, такими как глицерин; d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, крахмал картофеля или тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и/или i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма может также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в фармацевтическом препарате. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут иметь состав, при котором они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических лекарственных форм. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как обычно, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие таблетировающие вещества и другие средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут иметь состав, при котором они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбави-

тели, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, ядровое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические агенты и ароматизаторы.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции согласно изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Их можно получить, смешав агент с подходящим раздражающим вспомогательным веществом, которое находится в твердом состоянии при комнатной температуре, но в жидком состоянии при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное вещество. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены смешением соединений настоящего изобретения с подходящими раздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкие при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или полости влагалища и высвобождать активное соединение.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно также вводить местно, особенно когда пораженная область включает участки или органы, легко доступные для местного применения вещества, включая заболевания глаз, кожи, или нижние участки желудочно-кишечного тракта. Подходящие местные составы легко приготовить для каждого из перечисленных областей и органов. Местное применение в нижних отделах желудочно-кишечного тракта можно осуществлять с помощью состава ректальных суппозитория (см. выше) или подходящего раствора для клизмы. Также можно применять местные трансдермальные пластыри. Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде подходящих мазей, содержащих активное вещество, суспендированное или растворенное в одном из носителей. Носители для местного применения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, вазелиновое масло, медицинский вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединения полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде подходящих лосьонов или кремов, содержащих активные компоненты суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемом носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитенолеат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеаридовый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для применения на глазах предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде мелкодисперсной суспензии в изотоническом, pH адаптированном стерильном солевом растворе или предпочтительно в виде раствора в изотоническом, pH адаптированном стерильном солевом растворе или с или без консервантов, таких как бензилалкония хлорид. Альтернативно, для применения на глазах фармацевтически приемлемые композиции можно составлять в форме мази, такой как вазелин.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно также вводить с помощью назальных аэрозолей для ингаляций. Такие композиции получают с помощью технологий, хорошо известных в области фармацевтических составов, и могут быть получены в виде солевых растворов, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает использование трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или дозирования соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции можно также использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо с помощью мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций.

Описанные в настоящем документе соединения и композиции в целом можно применять для инги-

бирования киназной активности одного или более ферментов. Примеры киназ, ингибируемых соединениями и композициям, описанными в настоящем документе, и в отношении которых можно применять описанные в настоящем документе способы, включают киназу МК2 или ее мутант.

Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении, в качестве ингибитора киназы МК2 или ее мутанта, может быть оценена *in vitro*, *in vivo* или в линии клеток. *In vitro* анализы включают анализы, в которых определяется фосфорилирующая активность и/или последующие функциональные последствия либо АТФазная активность одной из или обеих активированных киназ МК2 или ее мутанта. В альтернативных *in vitro* анализах измеряется способность исследуемого соединения связывать киназу МК2. Ингибирующее связывание может быть измерено путем радиомечения исследуемого соединения перед связыванием, выделения исследуемого комплекса соединения/МК2 и определения количества связанной радиометки. Альтернативно, ингибирующее связывание можно определять путем реализации конкурентных экспериментов, в которых исследуемые соединения инкубируют с киназой МК2, связанной с известными радиолигандами. Подробности относительно условий для исследования соединений, применяемых в настоящем изобретении в качестве ингибитора киназы МК2, или ее мутанта, приведены ниже в разделе "Примеры".

Согласно одному из вариантов реализации изобретение относится к способу ингибирования протеинкиназной активности в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение. Согласно другому варианту реализации изобретение относится к способу ингибирования активности киназы МК2 или ее мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение. Согласно некоторым вариантам реализации изобретение относится к способу необратимого ингибирования активности киназы МК2 или ее мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

Согласно другому варианту реализации изобретение относится к способу ингибирования активности киназы МК2 или ее мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. Согласно некоторым вариантам реализации изобретение относится к способу необратимого ингибирования активности киназы МК2 или ее мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. Согласно другим вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения опосредованного МК2 заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. Такие нарушения подробно описаны в настоящем документе.

Киназа МК2.

Активируемая MAP киназой протеинкиназа 2 ("МК2") представляет собой фермент, который у людей кодируется геном MAPKAPK2. Указанный ген кодирует представителя семейства протеинкиназ Ser/Thr. Указанная киназа регулируется через непосредственное фосфорилирование киназой p38 MAP. Известно, что в сочетании с киназой p38 MAP указанная киназа участвует во многих клеточных процессах, включая стресс и воспалительные ответы, ядерный экспорт, регуляцию экспрессии генов и пролиферацию клеток. Было показано, что белок теплового шока HSP27 является одним из субстратов для указанной киназы *in vivo*. Для этого гена были обнаружены два варианта транскриптов, кодирующих две различные изоформы.

МК2 представляет собой мультидоменный белок А, состоящий из N-концевого пролин-богатого домена, каталитического домена, аутоингибирующего домена и на С-конце сигнал ядерного экспорта (NES) и сигнал ядерной локализации (NLS). Были охарактеризованы две изоформы МК2 человека. Одна изоформа состоит из 400 аминокислот и другая изоформа - из 370 остатков, которые, как полагают, являются сплайс-вариантами без С-концевого NLS. МК2 находится в ядре клетки и при связывании и фосфорилировании p38 МК2 NES становится функциональным, и обе киназы совместно переносятся из ядра в цитоплазму. Следует отметить, что транспорт комплекса МК2/p38 не требует каталитически активного МК2, поскольку мутант активного сайта, Asp207Ala, все еще переносится в цитоплазму. Фосфорилирование человеческой МК2 с помощью p38 по остаткам T222, S272 и T334, как полагают, активирует фермент, вызывая конформационные изменения в аутоингибирующем домене, таким образом открывая активный сайт для связывания субстрата. Мутации двух остатков аутоингибирующих доменов W332A и K326E в мышинной МК2 продемонстрировали увеличение базальной активности, и С-концевая делеция аутоингибирующего домена оставляет фермент конститутивно активным, дополнительно свидетельствуя о роли этого домена в ингибировании активности МК2.

Заболевания или нарушения, связанные с МК2, которые можно лечить соединениями настоящего изобретения включают аутоиммунные нарушения, хронические воспалительные нарушения, острые воспалительные нарушения, аутовоспалительные нарушения, фиброзные нарушения, метаболические нарушения, неоплазию или сердечно-сосудистые или цереброваскулярные нарушения. Таким образом, со-

гласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения опосредованного МК2 нарушения, заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества предложенного соединения или его композиции. Такие МК2-опосредованные заболевания или нарушения включают, но не ограничиваются ими, описанные в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение, хроническое или острое воспалительное нарушение и/или аутовоспалительное нарушение. Примеры аутоиммунных нарушений, хронических или острых воспалительных нарушений и/или аутовоспалительных нарушений включают следующие: воспалительные заболевания кишечника, (например, язвенный колит или болезнь Крона), рассеянный склероз, псориаз, артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный артрит, псориатический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, синдром Макла-Уэльса, семейный холодный аутовоспалительный синдром, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста, периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF, острый и хронический панкреатит, атеросклероз, подагра, анкилозирующий спондилоартрит, фиброзные нарушения (например, фиброз печени или идиопатический легочный фиброз), нефропатия, саркоидоз, склеродермия, анафилаксия, диабет (например, сахарный диабет 1 типа или сахарный диабет 2 типа), диабетическая ретинопатия, болезнь Стилла, васкулит, саркоидоз, воспаление легких, синдром острого респираторного дистресс-синдрома, мокрая и сухая возрастная макулярная дегенерация, аутоиммунные гемолитические синдромы, аутоиммунный и воспалительный гепатит, аутоиммунная невропатия, аутоиммунная недостаточность яичников, аутоиммунный орхит, аутоиммунная тромбоцитопения, связанное с силиконовым имплантатом аутоиммунное заболевание, синдром Шегрена, семейная средиземноморская лихорадка, системная красная волчанка, синдромы васкулита, височный (например, артериит Такайасу или гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета или гранулематоз Вегенера), витилиго, вторичное гематологическое проявление аутоиммунных заболеваний (например, анемии), индуцированная лекарственным средством аутоиммунность, тиреоидит Хашимото, гипофизит, идиопатическая тромбоцитарная пурпура, индуцированная металлом аутоиммунность, миастения гравис, пемфигус, аутоиммунная глухота (например, болезнь Меньера), синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, связанные с HW аутоиммунные синдромы, болезнь Галлен-Барре, болезнь Аддисона, антифосфолипидный синдром, астма, атопический дерматит, болезнь Целиака, синдром Кушинга, дерматомиозит, идиопатическая надпочечная недостаточность, идиопатическая тромбоцитопения, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, пернициозная анемия, полиноз, узелковый полиартериит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдром Рейно, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром Шмидта, тиреотоксикоз, сепсис, септический шок, эндотоксический шок, экзотоксин-индуцированный токсический шок, грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока, гломерулонефрит, перитонит, интерстициальный цистит, индуцированные гипероксией воспаления, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), васкулит, реакция трансплантат против хозяина (например, болезнь трансплантат против хозяина), отторжения аллотрансплантата (например, острое отторжение аллотрансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата), раннее отторжение при трансплантации (например, острое отторжение аллотрансплантата), реперфузионное повреждение, боль (например, острая боль, хроническая боль, нейропатическая боль, фибромиалгия), хроническая инфекция, менингит, энцефалит, миокардит, гингивит, послеоперационная травма, повреждение тканей, травматическое повреждение мозга, энтероколит, синусит, увеит, воспаление глаз, неврит зрительного нерва, язва желудка, эзофагит, перитонит, периодонтит, дерматомиозит, гастрит, миозит, полимиалгия, пневмония и бронхит.

Согласно некоторым вариантам реализации опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой фиброзное нарушение. Примеры фиброзных нарушений включают следующие: системный склероз/склеродермия, волчаночный нефрит, болезнь соединительной ткани, заживление ран, хирургическое рубцевание, повреждение спинного мозга, рубцевание ЦНС, острое повреждение легких, фиброз легких (например, идиопатический легочный фиброз или кистозный фиброз), хроническое обструктивное заболевание легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, острое повреждение легких, индуцированное лекарственным средством повреждение легких, гломерулонефрит, хроническое заболевание почек (например, диабетическая нефропатия), индуцированная гипертензией нефропатия, фиброз пищеварительного тракта или желудочно-кишечного тракта, фиброз почек, фиброз печени или желчных протоков, фиброз печени (например, неалкогольный стеатогепатит, гепатит С или гепатоцеллюлярная карцинома), цирроз (например, первичный билиарный цирроз или цирроз вследствие жировой болезни печени (например, цирроз вследствие алкогольной жировой болезни печени или цирроз вследствие неалкогольного стеатоза)), индуцированный радиацией фиброз (например, головы и шеи, фиброз желудочно-кишечного тракта или легочный фиброз), первичный склерозирующий холангит, рестеноз, фиброз сердца (например, эндомикардиальный фиброз или фиброз предсердий), офтальмологическое рубцевание, фибросклероз, фиброзные раковые заболевания, фиброиды, фибромы, фиброаденомы, фибросаркомы, артериопатия после трансплантации, келоид, медиастиальный фиброз, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз и нейрогенный системный фиброз. Со-

гласно некоторым вариантам реализации опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой метаболическое нарушение. Примеры метаболических нарушений включают ожирение, резистентность к стероидам, непереносимость глюкозы и метаболический синдром.

Согласно некоторым вариантам реализации опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой неоплазию. Примеры неоплазий включают раковые заболевания. Согласно некоторым вариантам реализации примеры неоплазий включают следующие: ангиогенезные нарушения, множественная миелома, лейкозы (например, острый лимфоцитарный лейкоз, острый и хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз или промиелоцитарный лейкоз), лимфомы (например, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфому ворсистых клеток, лимфома Беркитта, опухоли тучных клеток, болезнь Ходжкина или неходжкинская болезнь), миелодиспластический синдром, фибросаркома, рабдомиосаркома, астроцитомы, нейробластома, глиома, шваннома, меланома, семинома, тератокарцинома, остеосаркома, пигментная кксенодерма, кератокантома, фолликулярный рак щитовидной железы, саркома Капоши, меланома, тератома, рабдомиосаркома, метастатические и костные нарушения, рак кости, ротовой полости/глотки, пищевода, гортани, желудка, кишечника, толстой кишки, прямой кишки, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого или мелкоклеточный рак легкого), печени, поджелудочной железы, нерва, головного мозга (например, глиома и мультиформная глиобластома), головы и шеи, горла, яичника, матки, предстательной железы, яичка, мочевого пузыря, почек, груди, желчного пузыря, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи.

Согласно некоторым вариантам реализации опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой сердечно-сосудистое или цереброваскулярное нарушение. Примеры сердечно-сосудистых нарушений включают атеросклероз, рестеноз атеросклеротической коронарной артерии, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечно-аллотрансплантатную васкулопатию, инсульт. Примеры цереброваскулярных нарушений включают нарушения центральной нервной системы с воспалительным или апоптотическим компонентом, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, нейрональную ишемию и периферическую невропатию.

Примеры

Как показано в приведенных ниже примерах, согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения получали в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что, хотя общие способы отражают способ синтеза некоторых соединений согласно настоящему изобретению, приведенные ниже общие способы, а также другие способы, известные средним специалистам, можно применять для всех соединений и подклассов и видов каждого из этих соединений в соответствии с приведенным описанием.

Энантиомерно обогащенные соединения согласно настоящему изобретению получали в энантиомерно обогащенной форме с использованием хиральных исходных веществ или разделяли после реакции с рацемическим исходным веществом, используя хиральную хроматографию. Для соединений, получаемых в форме рацемических или диастереомерных смесей, отдельные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме путем использования хиральных исходных веществ либо при помощи хиральной хроматографии.

В приведенных ниже иллюстративных примерах реакции проводили при комнатной или комнатной температуре в интервале 18-25°C, если не указано иное. Органические растворы сушили над безводным сульфатом магния или сульфатом натрия и выпаривание растворителя проводили с использованием ротационного испарителя при пониженном давлении. В общем, за реакциями следовали ТСХ или LCMS, а времена реакции были репрезентативными. Урожаи приводятся только для иллюстрации и необязательно являются теми, которые могут быть получены путем тщательной разработки процесса.

Микроволновые реакции проводили в реакторной микроволновой системе реакции Biotage Explorer. Данные ¹H ЯМР представлены в дельта-значениях для основных диагностических протонов, приведенных в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS) или остаточного растворителя. Спектры ¹H ЯМР были определены при 400 МГц. Соотношения растворителей приведены в объемном отношении: объемное отношение (об./об.). Масс-спектры (MS) были получены в системе LCMS, где компонент ВЭЖХ состоял в основном из прибора Agilent или Shimadzu LCMS-2020 и работал на колонке Seraph BR-C18 (4,6×50 мм, 3 мкм) или аналогичной, с элюированием кислым элюентом (например, с использованием градиента от 0 до 95% воды/ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислотой или трифторуксусной кислотой). Хроматограммы были получены при положительном электрораспылении (ESI), отрицательном электрораспылении и/или ультрафиолете. Значения LCMS для m/z приведены повсюду, и, как правило, приведены значения для только ионов, которые указывают на исходную массу. Если не указано иное, указанное значение представляет собой (M+H) или (M+1) для режима положительных ионов. Препаративную ВЭЖХ проводили на C18 диоксиде кремния с обращенной фазой с использованием в качестве элюента смеси с пониженной полярностью, например смеси с пониженной полярностью воды и ацетонитрила, содержащие 1% трифторуксусной кислоты.

Энантиомерно обогащенные промежуточные соединения и конечные соединения синтезировали с

использованием коммерчески доступных хиральных веществ, и их стереохимия являлась абсолютной. Если не указано иное, исходные вещества были коммерчески доступны или синтезированы в соответствии с известными способами.

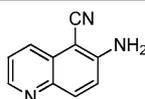
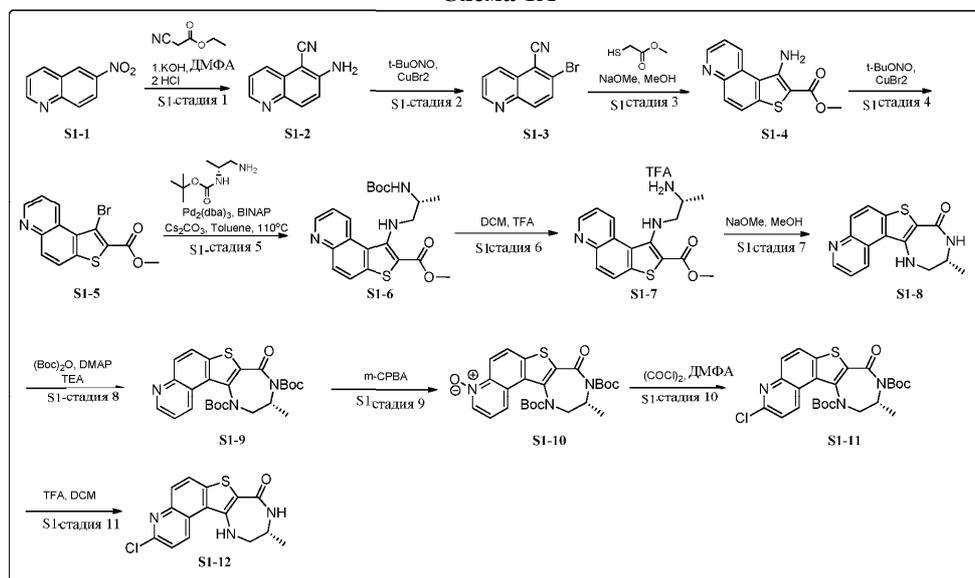
Таблица сокращений

TFA	Трифторуксусная кислота
TLC	Тонкослойная хроматография
THF	Тetraгидрофуран
DMFA	N,N-диметилформамид
EtOAc	Этилацетат
DCM	Дихлорметан
DMSO	Диметилсульфоксид
ACN/MeCN	Ацетонитрил
mCPBA	M-хлорпероксибензойная кислота
DIPEA (основание Хунига)	N, N-диизопропилэтиламин
TBAF	фторид тетра-N-бутиламония
PMB	p-метоксибензил
rac	Рацемический
DMAP	4-диметиламинопиридина
dba	Дибензилиденацетон
dppf	1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
DavePhos	2-Дикаклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино)бифенил
SPhos	2-Дикаклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
BINAP	(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BrettPhos-G1	хлор[2-(дикаклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий (II)
ч	час
МИН	минута
водн	водный
г	газ
насыщ	насыщенный

Номера соединений, используемые в приведенных ниже примерах, соответствуют номерам соединений, приведенным в табл. 1, см. выше.

Синтез общих промежуточных соединений

Схема 1А



S1-2

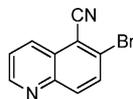
S1-Стадия 1. Синтез 6-аминохинолин-5-карбонитрила (S1-2).

К раствору 6-нитрохинолина (100 г, 0,57 моль) в диметилформамиде (1 л) добавляли гидроксид калия (96,4 г, 1,7 моль) и этилцианоацетат (183,3 мл, 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку 30% HCl (1,0 л) добавляли и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и подщелачивали 2н. раствором гидроксида натрия (800 г), и образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и промывали водой. Затем его

растворяли в 20 объемах этилацетата и нагревали до 60°C и обрабатывали активированным углем (20,0 г) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество сушили с получением указанного в заголовке соединения S1-2 (55,0 г, 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,84 (br s, 2H), 7,26 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=4,2 Гц, 8,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,60 (d, J=4,2 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 170,1.



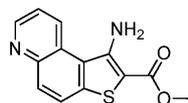
S1-3

S1-Стадия 2. Синтез 6-бромхинолин-5-карбонитрила (S1-3).

К раствору 6-аминохинолин-5-карбонитрила (S1-2) (55,0 г, 325 ммоль) в ацетонитриле (1,3 л) добавляли трет-бутилнитрит (102 мл, 858,5 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли бромид меди(II) (115 г, 520 ммоль) при 0°C и перемешивали и затем нагревали до 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (2,5 л). Указанную смесь экстрагировали 2% хлороформом в метаноле (2,5 л). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество, которое образовалось при концентрировании, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения S1-3 (45,0 г, 62%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,85 (dd, J=4,2 Гц, 8,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,28 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 9,10 (d, J=3,6 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 233,2.



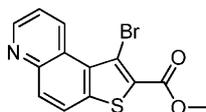
S1-4

S1-Стадия 3. Синтез метил-1-аминотиено [3,2-f] хинолин-2-карбоксилата (S1-4).

К раствору 6-бромхинолин-5-карбонитрила (S1-3) (45,0 г, 193 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли метоксид натрия (20,8 г, 386 ммоль) с последующим добавлением метилтиогликолята (30,7 г, 289,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения S1-4 (40 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,84 (s, 3H), 7,09 (brs, 2H), 7,68 (dd, J=4,2 Гц, 8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 9,12 (d, J=8,5 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 259,0



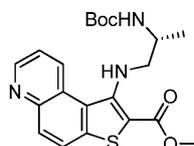
S1-5

S1-Стадия 4. Синтез Метил-1-бромтиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-5).

К раствору метил-1-аминотиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-4) (40 г, 154,8 ммоль) в ацетонитриле (1000 мл) по каплям добавляли трет-бутилнитрит (27,6 мл, 232 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. К полученной смеси порциями добавляли бромид меди(II) (41,5 г, 185,8 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (3,0 л) и экстрагировали 2% метанолом в хлороформе (3,0 л). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S1-5 (20 г, 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,93 (s, 3H), 7,77 (dd, J=4,2 Гц, 8,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9,02 (d, J=3,1 Гц, 1H), 10,10 (d, J=8,8 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 323,9.



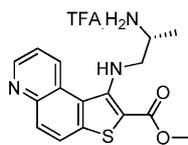
S1-6

S1-Стадия 5. Синтез Метил-1-[[[(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]амино]тиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-6).

К раствору метил-1-бромтиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-5) (14 г, 43,4 ммоль) в толуоле (140 мл) добавляли карбонат цезия (28,3 г, 86,9 ммоль) и (R)-трет-бутил 1-аминопропан-2-илкарбамат (11,3 г, 65,0 ммоль, полученный, как описано на схеме 2, ниже) при комнатной температуре и дегазировали в течение 15 мин. К полученной смеси BINAP (2,7 г, 4,3 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (3,9 г, 4,3 ммоль) добавляли при комнатной температуре и снова дегазировали в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения S1-6 (12 г, 66%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,34 (s, 9H), 3,12 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,55 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,71 (br s, 1H), 7,70 (dd, J=4,2 Гц, 8,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,94 (d, J=3,9 Гц, 1H), 9,04 (d, J=8,3 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 416,1.



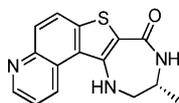
S1-7

S1-Стадия 6. Синтез трифторацетата метил-1-[[[(2R)-2-аминопропил]амино]тиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-7).

К раствору метил-1-[[[(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]амино]тиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-6) (11 г, 26,0 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (24,0 г, 211,8 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, совместно перегоняли с дихлорметаном (3×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения S1-7 (9,0 г, неочищенное) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,26 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,39 (br s, 1H), 7,76 (dd, J=4,2 Гц, 8,5 Гц, 1H), 7,86 (br s, 2H), 8,09 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,99 (d, J=4,2 Гц, 1H), 9,10 (d, J=8,5 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 316,1.



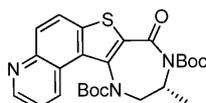
S1-8

S1-Стадия 7. Синтез (14R)-14-метил-20-тиа-16,17,18-триазатетрациклооктадека-2(6),3(8),4,9(16),10,12-гексаен-15-она (S1-8).

К раствору трифторацетатной соли метил-1-[[[(2R)-2-аминопропил]амино]тиено[3,2-f]хинолин-2-карбоксилата (S1-7) (9,0 г, 28,5 ммоль) в метаноле (640 мл) добавляли метоксид натрия (7,7 г, 142,7 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин, в ходе чего образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения S1-8 (4,5 г, 55%) в виде зеленого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,46 (d, J=2,4 Гц, 2H), 3,59-3,61 (m, 1H), 7,06 (brs, 1H), 7,64 (dd, J=4,2 Гц, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,89 (d, J=4,0 Гц, 1H), 9,15 (d, J=8,5 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 284,1.



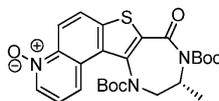
S1-9

S1-Стадия 8. Синтез ди-трет-бутил(20R)-20-метил-21-оксо-34-тиа-26,27,28-триазатетрациклооктадека-8(12),9(14),10,15(26),16,18-гексаен-27,28-дикарбоксилата (S1-9).

К раствору (14R)-14-метил-20-тиа-16,17,18-триазатетрациклооктадека-2(6),3(8),4,9(16),10,12-гексаен-15-она (S1-8) (4,5 г, 15,9 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,5 г, 4,0 ммоль) и триэтиламин (5,5 мл, 39,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (15,5 мл, 67,5 ммоль) при

комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения S1-9 (6,8 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 484,2.

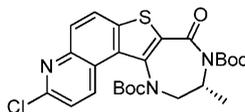


S1-10

S1-Стадия 9. Синтез ди-трет-бутил-(20R)-20-метил-26-оксидо-21-оксо-35-тиа-27,28-диаза-26-азониатетрациклооктадека-8(12),9(14),10,15(26),16,18-гексаен-27,28-дикарбоксилата (S1-10).

К раствору ди-трет-бутил-(20R)-20-метил-21-оксо-34-тиа-26,27,28-триазатетрациклооктадека-8(12),9(14),10,15(26),16,18-гексаен-27,28-дикарбоксилата (S1-9) (6,8 г, 14,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) м-хлорпероксибензойную кислоту (3,6 г, 21,0 ммоль) добавляли порциями при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали с дихлорметаном. Слой дихлорметана промывали раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с дитиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения S1-10 (6,5 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 500,1.

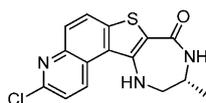


S1-11

S1-Стадия 10. Синтез ди-трет-бутил-(20R)-16-хлор-20-метил-21-оксо-34-тиа-26,27,28-триазатетрациклооктадека-8(13),9,11(16),14(26),15(17),18-гексаен-27,28-дикарбоксилата (S1-11).

К раствору ди-трет-бутил-(20R)-20-метил-26-оксидо-21-оксо-35-тиа-27,28-диаза-26-азониатетрациклооктадека-8(12),9(14),10,15(26),16,18-гексаен-27,28-дикарбоксилата (S1-10) (4,0 г, 8,0 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) оксалилхлорид (1,03 мл, 12,0 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и перемешивали в течение 5 мин, в ходе чего образовалось твердое вещество. Твердое вещество выделяли путем фильтрации и промывали петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения S1-11 (3,9 г, 93%) в виде беловатого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 518,1.



S1-12

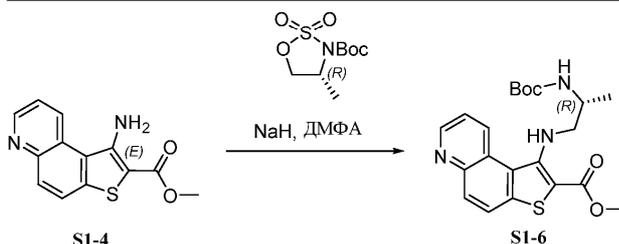
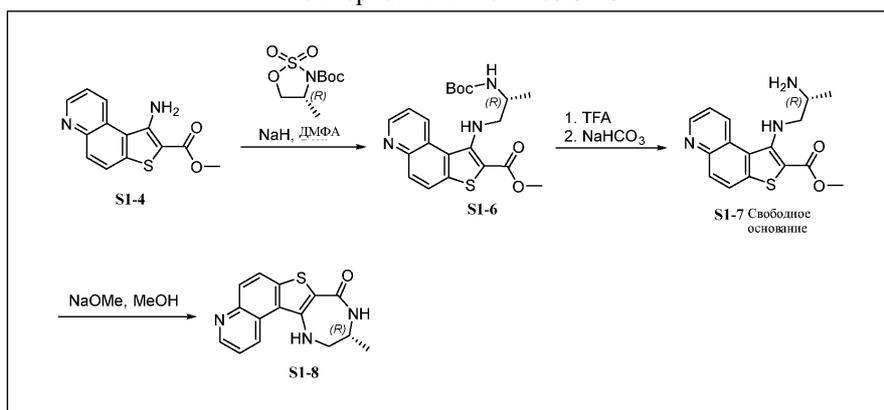
S1-Стадия 11. Синтез (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено-[3,2-f]хинолин-8-она (S1-12).

К раствору ди-трет-бутил-(20R)-16-хлор-20-метил-21-оксо-34-тиа-26,27,28-триазатетрациклооктадека-8(13),9,11(16),14(26),15(17),18-гексаен-27,28-дикарбоксилата (S1-11) (3,0 г, 5,8 ммоль) в дихлорметане (30,0 мл) трифторуксусную кислоту (3,3 г, 28,9 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно перегоняли с дихлорметаном три раза. Полученный остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия (pH~8), и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения S1-12 (1,8 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 9,21 (d, J=8,9 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 318,2.

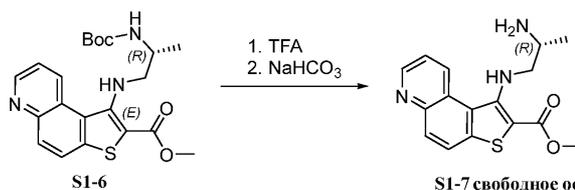
Схема 1В
Альтернативный синтез S1-8



Раствор соединения S1-4 (200 г, 775 ммоль) в ДМФА (7,75 л) охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. NaH (37,2 г, 930 ммоль, 60% в минеральном) добавляли порциями в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали при 0°С в течение дополнительного 0,5 ч и соединения S2-6 (185,5 г, 783 ммоль) добавляли порциями в течение 0,5 ч. После завершения добавления анализ ТСХ показал, что исходное вещество было почти израсходовано. Медленно добавляли воду (4 л) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли водную HCl (4 л, 1 N) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Na₂CO₃ добавляли с доведением pH 8 и полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой и затем растворяли в DCM (2,0 л). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток суспендировали в этилацетате (2,0 л) в течение 1 ч и затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили под вакуумом с получением соединения S1-6 (196 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

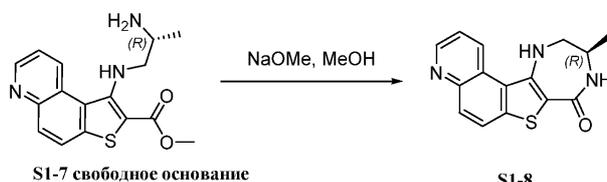
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,34 (s, 9H), 3,12 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,55 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,71 (br, 1H), 7,70 (dd, J=4,2 Гц, 8,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,94 (d, J=3,9 Гц, 1H), 9,04 (d, J=8,3 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 416,1.



Раствор соединения S1-6 (450 г, 1,08 моль) в DCM (5,4 л) охлаждали до 0°С. TFA (989 г, 8,67 моль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в водный NaHCO₃ (1,0 кг в 10,0 л H₂O) с перемешиванием. Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали DCM. Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения S1-7 в виде свободного основания (330 г, выход 96%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,07 (d, J=6,4 Гц, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,67 (t, J=6,0 Гц), 7,52 (m, 1H), 7,92 (d, 8,8 Гц, 1H), 8,06 (d, 8,8 Гц, 1H), 8,92 (m, 1H), 9,15 (d, J=8,4 Гц, 1H).



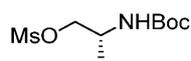
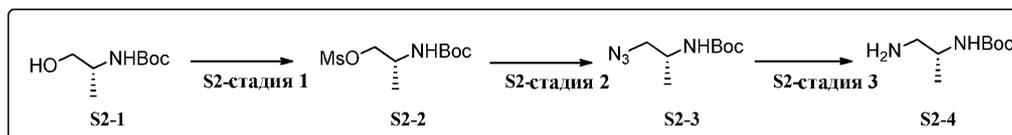
К раствору свободного основания S1-7 (170 г, 0,54 моль) в метаноле (9 л) добавляли метоксид натрия (29 г, 0,54 моль). Реакционную смесь перемешивали при 70°С в течение ночи и затем концентриро-

вали. Добавляли воду (7,0 л) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали водой, сушили под вакуумом и затем суспендировали в DCM (3,0 л) в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрационный осадок промывали DCM и сушили под вакуумом с получением соединения S1-8 (274 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 3,46 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,59-3,61 (m, 1H), 7,06 (brs, 1H), 7,64 (dd, $J=4,2$ Гц, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,09 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,89 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 9,15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 284,1.

Схема 2А

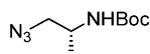


S2-2

S2-Стадия 1. Синтез (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропилметансульфоната (S2-2).

К перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-1-гидроксипропан-2-илкарбамата (S2-1) (10,0 г, 57 ммоль) в дихлорметане (100 мл), триэтиламин (8,65 г, 86 ммоль) и метансульфонилхлорид, растворенный в дихлорметане (5 мл, 63 ммоль), добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (200 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу промывали 0,1 М раствором HCl (50 мл), раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S2-2 (12 г, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,06 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,15 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

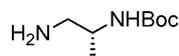


S2-3

S2-Стадия 2. Синтез (S)-трет-бутил-1-азидопропан-2-илкарбамата (S2-3).

К раствору (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропилметансульфоната (S2-2) (12 г, 47 ммоль) в диметилсульфоксиде (75,0 мл), медленно добавляли азид натрия (3,7 г, 57 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 45°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем разделяли между дихлорметаном (200 мл) и ледяной водой (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S2-3 (6,0 г, 64%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,02 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,20 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,64 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H).



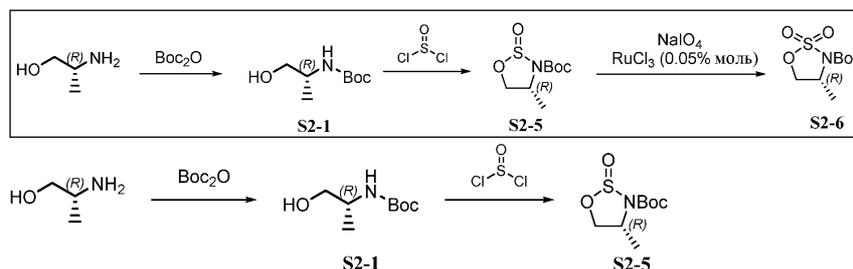
S2-4

S2-Стадия 3. Синтез (R)-трет-бутил-1-аминопропан-2-илкарбамата (S2-4).

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-1-азидопропан-2-илкарбамата (S2-3) (6,0 г, 30 ммоль) в этилацетате (50,0 мл) добавляли 10% Pd/C (2,3 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S2-4 (4,8 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,95 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,49 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 6,49 (brs, 1H).

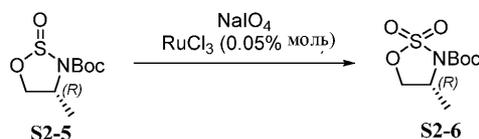
Схема 2В



Раствор (R)-аминопропан-1-ола (100 г, 1,33 моль) в метаноле (1,0 л) охлаждали до 0°C. Добавляли TEA (278 мл, 2,0 моль) и Vos_2O (320 г, 1,47 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM (1,0 л). Полученный раствор промывали насыщенным водным NH_4Cl . Водную фазу повторно экстрагировали DCM (0,2 л). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным NH_4Cl , сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения S2-1 в виде вязкого масла (240 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

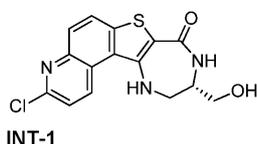
Раствор имидазола (562 г, 8,26 моль) в DCM (5,5 л) охлаждали до 0°C. К указанному раствору добавляли раствор тионилхлорида (180 мл, 2,48 моль) в DCM (1,9 л) по каплям в течение 0,5 ч. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -10°C и раствор соединения S2-1 (полученный со стадии выше) в DCM (2,6 л) добавляли по каплям. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли водную лимонную кислоту (7,2 л, 10%) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором (10 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения S2-5 в виде смеси диастереомеров, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1,29 (d, $J=6,4$ Гц, 1,6H), 1,50 (d, $J=6,0$ Гц, 1,5H), 1,53 (s, 9H), 4,06 (m, 0,5H), 4,31 (m, 1H), 4,68 (t, $J=9,6$ Гц, 0,5H), 4,79 (t, $J=9,2$ Гц, 0,5H), 5,02 (m, 0,5H).



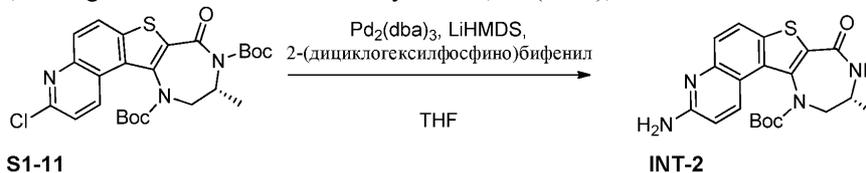
К раствору неочищенного соединения S2-5 (320 г) в ацетонитриле (5,0 л) добавляли RuCl_3 (150 мг, 0,725 ммоль) с последующим добавлением раствора NaIO_4 (310 г, 1,45 моль) в воде (3,3 л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и затем разбавляли путем добавления DCM (5,0 л) и воды (5,0 л). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения S2-6 (218 г) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1,51 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,56 (s, 9H), 4,20 (dd, $J=9,2$ Гц, 6,4 Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,67 (dd, $J=8,8$ Гц, 6,0 Гц, 1H).



Синтез (S)-3-хлор-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-1).

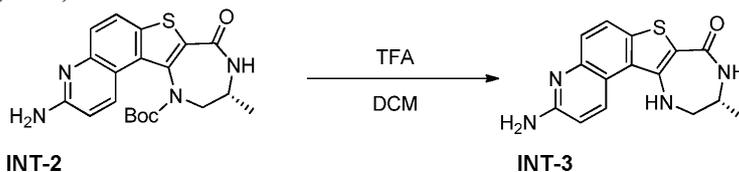
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12), заменяя (S)-трет-бутил-4-(аминометил)-2,2-диметилзоксазолидин-3-карбоксилатом (R)-трет-бутил-(1-аминопропан-2-ил)карбамат. Это привело к получению указанного в заголовке соединения INT-1. См. Anderson, D.; Meyers, M. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (2009), 4878-4881.



Синтез (R)-трет-бутил-3-амино-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-12(9H)-карбоксилата (INT-2).

Раствор (R)-ди-трет-бутил-3-хлор-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-9,12-дикарбоксилата (S1-11) (400 мг, 0,7 ммоль) в THF обрабатывали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (76 мг, 0,07 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)бифенилом (65 мг, 0,18 ммоль) в герметичной пробирке. Полученный раствор недолго дегазировали путем применения вакуума и затем трижды продували азотом. Затем гексаметилдисилазид лития (1,0 M в THF) (1,9 мл, 1,9 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения INT-2 (180 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 399,1.

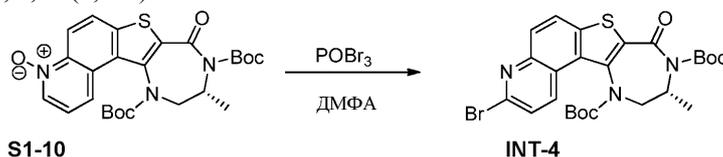


Синтез (R)-3-амино-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]-хинолин-8-она (INT-3).

(R)-трет-Бутил-3-амино-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]-хинолин-12(9H)-карбоксилат (INT-2) (8,0 мг, 0,02 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре. К указанному раствору добавляли трифлуоруксусную кислоту (0,5 мл, 6,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. после чего летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в дихлорметане, концентрировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8:1 MeOH/NH₄OH в дихлорметане (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения INT-3 (4,0 мг, 67% выход).

MS m/z: 299,0 (M+H).

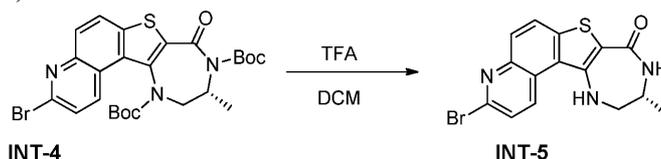
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,01 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).



Синтез (R)-ди-трет-бутил-3-бром-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-9,12-дикарбоксилата (INT-4).

К раствору (R)-9,12-бис-(трет-бутоксикарбонил)-10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-4-оксида (S1-10) (2,5 г, 5,0 ммоль) в диметилформамиде (70,0 мл) порциями добавляли оксид фосфора (2,15 г, 7,5 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и перемешивали в течение 5 мин, и образовывалось твердое вещество. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения INT-4 (2,4 г, 78%) в виде беловатого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 562,1.



Синтез (R)-3-бром-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-5).

К раствору (R)-ди-трет-бутил-3-бром-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-9,12-дикарбоксилата (INT-4) (1,4 г, 2,5 ммоль) в дихлорметане (90,0 мл) добавляли по каплям трифлуоруксусную кислоту (36,0 мл, 12,4 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и трижды совместно перегоняли с дихлорметаном. Полученное неочищенное твердое вещество разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C до pH ~8 и перемешивали в течение 10 мин. В ходе этого образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения INT-5 (830 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества.

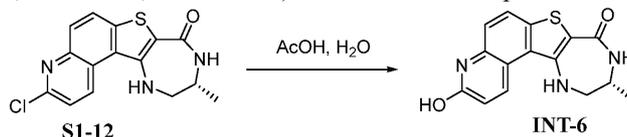
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,60 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 7,81 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=3,16 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 9,10 (d, J=8,9 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 362,0.



Синтез (R)-3-гидрокси-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-6).

В 10 мл микроволновой виае (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он, синтезированный на схеме 1А (S1-12) (0,1 г, 0,315 ммоль), суспендировали в 3 мл ледяной уксусной кислоты с 1 мл H₂O. Виау герметизировали и облучали при 130°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе Biotage Explorer. Реакционную смесь охлаждали, образовавшийся осадок выделяли путем фильтрования, промывали 3 раза водой и сушили под высоким вакуумом. Фильтрат концентрировали на силикагеле и хроматографировали с 8:1 MeOH/NH₄OH в дихлорметане (0-10%). Осадок и продукт, выделенный хроматографией, объединяли с получением указанного в заголовке соединения INT-6 (0,080 г, 0,267 ммоль, 85% выход) в виде желтого порошка.

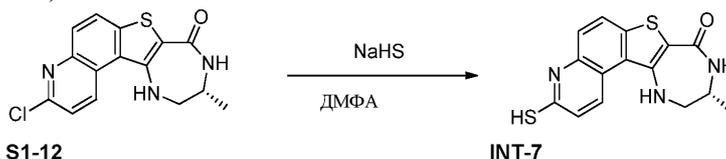


Крупномасштабный синтез (R)-3-гидрокси-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-6).

(R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12, 40 г, 0,126 моль) суспендировали в 300 мл ледяной уксусной кислоты с 100 мл H₂O. Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 д, затем охлаждали и концентрировали досуха. Гидроксид аммония (28-30% водн.) (200 мл) добавляли к остатку и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем фильтровали. Фильтрационный осадок промывали водой и сушили под вакуумом, неочищенный продукт суспендировали в этилацетате (350 мл) в течение 1 ч, затем фильтровали. Фильтрационный осадок сушили под вакуумом с получением INT-6 в виде желтого твердого вещества (33 г, 87,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 3,40 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 6,61 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,88 (br, 1H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,12 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,81 (d, J=10 Гц, 1H) 11,99 (br, 1H).

MS m/z (M+H): 300,1.

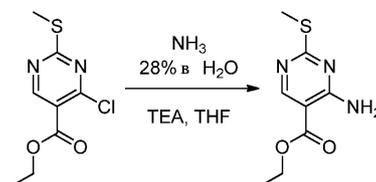


Синтез ((R)-3-меркапто-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-7).

К раствору S1-12 (150 мг, 0,5 ммоль) в диметилформамиде (2,0 мл) добавляли гидросульфид натрия (30% мас./об., 52,9 мг, 0,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь гасили водой и подкисляли 1н. HCl (pH ~2), после чего образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения INT-7 (100 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,39 (brs, 2H), 3,56 (brs, 1H), 6,91 (brs, 1H), 7,36 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,07 (brs, 1H), 8,66 (d, J=9,4 Гц, 1H), 13,87 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 316,2.



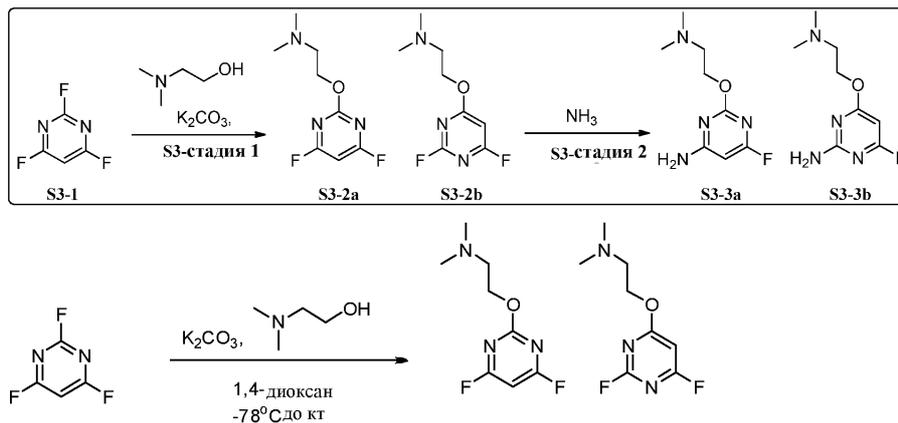
INT-8

Синтез этил-4-амино-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (INT-8).

В 15 мл виае этил-4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (1,00 г, 4,30 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли триэтиламин (2,00 мл, 14,35 ммоль) с последующим добавлением аммиака (2 мл, 4,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции растворители выпаривали и неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием гексан/этилацетат (0-40%) как элюента с получением указанного в заголовке соединения INT-8 (0,72 г, 3,38 ммоль, 79% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,55 (s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 4,24 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

Схема 3



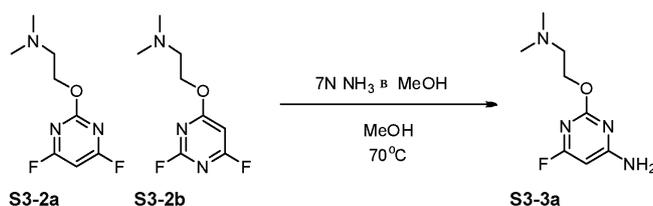
S3-1

S3-2a

S3-2b

Синтез 2-((4,6-дифторпиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин (S3-2a) и 2-((2,6-дифторпиримидин-4-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин (S3-2b).

В круглодонной колбе емкостью 20 мл растворяли 2,4,6-трифторпиримидин (S3-1) (0,370 мл, 4,48 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли 2-(диметиламино)этанол (0,450 мл, 4,48 ммоль) при -78°C и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали на силикагеле и хроматографировали с 8:1 MeOH/NH₄OH в дихлорметане (0-10%). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений (S3-2a) (0,500 г, 2,462 ммоль, 55% выход) и (S3-2b) (0,045 г, 0,224 ммоль, 5% выход) в виде неразделимой смеси. Указанную смесь использовали как есть в последующих стадиях.

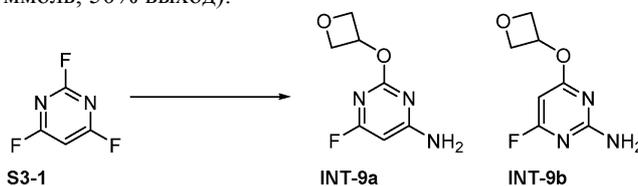


S3-2a

S3-2b

S3-3a

Синтез 2-(2-(диметиламино)этоксиди)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3a) 7N. аммиак в MeOH (0,352 мл, 2,461 ммоль) добавляли к раствору 2-((4,6-дифторпиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин (S3-2a) (0,5 г, 2,461 ммоль) и 2-((2,6-дифторпиримидин-4-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин (S3-2b) (0,045 г, 0,221 ммоль) в метаноле (3 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 70°C . Через 30 мин нагревания образовался белый осадок. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (водн.). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали 3 дополнительных раза дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из этилацетата и гептана с получением указанного в заголовке соединения S3-3a (0,246 г, 1,230 ммоль, 50% выход).



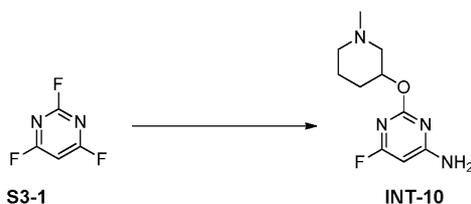
S3-1

INT-9a

INT-9b

Синтез 6-фтор-2-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-амин (INT-9a) и 4-фтор-6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-2-амин (INT-9b).

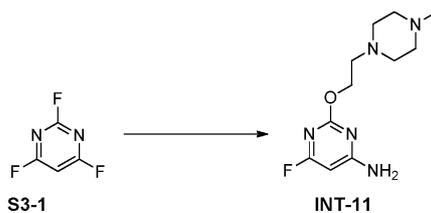
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 2-(2-(диметиламино)этоксиди)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3a), заменяя оксетан-3-олом 2-(диметиламино)этанол. Реакционную смесь нагревали до 45°C и продукт выделяли с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения INT-9a (0,266 г, 1,437 ммоль, 62% выход). Небольшое количество 4-фтор-6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-2-амин (INT-9b) также выделяли в виде побочного продукта.



Синтез (рац)-6-фтор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амина (INT-10).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 2-(2-(диметиламино)-этокси)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3а) заменяя 1-метилпиперидин-3-олом 2-(диметиламино)этанол. Реакционную смесь нагревали до 45°C и продукт выделяли с помощью хроматографии на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения INT-10 (20 мг, 41% выход) в виде бесцветного масла.

MS m/z (M+H): 227,0.

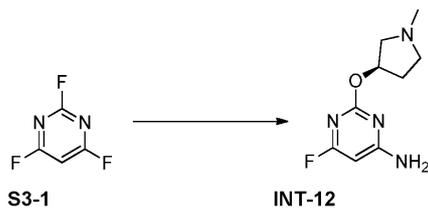


Синтез 6-фтор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амина (INT-11).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 2-(2-(диметиламино)-этокси)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3а), заменяя 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанолом 2-(диметиламино)этанол. Реакционную смесь нагревали до 45°C и продукт выделяли с помощью хроматографии на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения INT-11 (60 мг, 51,6%) в виде бесцветного липкого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,34 (s, 3H), 2,34-2,36 (m, 1H), 2,50-2,54 (m, 6H), 2,55-2,65 (m, 3H), 4,25 (t, J=5,6 Гц, 2H), 5,63 (s, 1H), 7,19 (br s, 2H).

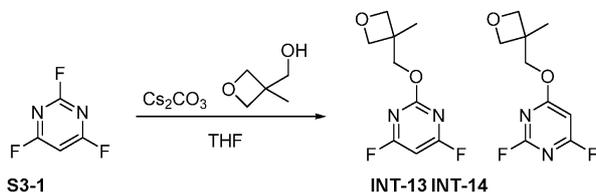
MS m/z (M+H): 256,2.



Синтез (R)-6-фтор-2-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амина (INT-12).

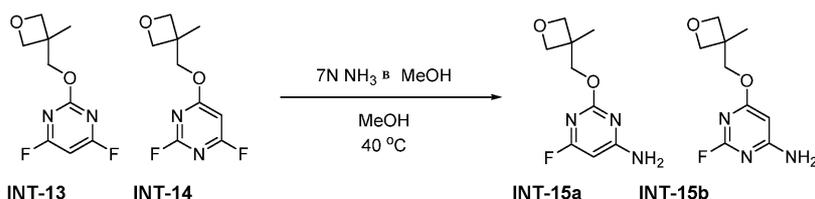
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 2-(2-(диметиламино)-этокси)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3а), заменяя (R)-1-метилпирролидин-3-олом 2-(диметиламино)этанол. Реакционную смесь нагревали до 45°C и продукт выделяли с помощью хроматографии на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения INT-12 (60мг, 51,6%) (140 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 213,1.



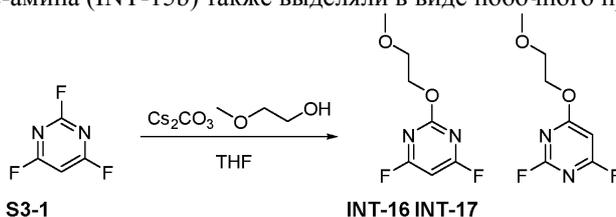
Синтез 4,6-дифтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидина (INT-13) и 2,4-дифтор-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидина (INT-14).

В 20 мл виале (3-метилоксетан-3-ил)метанол (0,744 мл, 7,46 ммоль), карбонат цезия (2,430 г, 7,46 ммоль) и 2,4,6-трифторпиримидин (S3-1) (1 г, 7,46 ммоль) растворяли в 10 мл сухого THF с получением бесцветной суспензии. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, выливали в насыщенный бикарбонат натрия (водн.) и экстрагировали 3 раза с дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, декантировали, концентрировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии (0-100% этилацетат в гептане) с получением неразделимой 1,3:1 смеси изомеров INT-13 и INT-14, с преобладанием 4,6-дифтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидина INT-13. Смесь использовали как есть для последующих стадий.



Синтез 6-фтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-4-амина (INT-15a) и 4-фтор-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-2-амина (INT-15b).

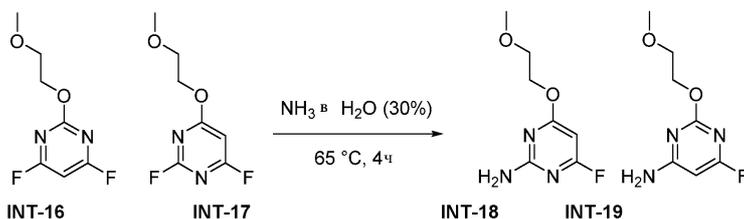
В 20 мл виале смесь, выделенную выше, нагревали до 40°C в течение ночи в 10 мл 7н. NH₃ в метаноле. После завершения реакцию смесь охлаждали и концентрировали на силикагеле при пониженном давлении. 6-Фтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-4-амин (INT-15a) выделяли с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане) в виде более полярной фракции (0,557 г, 2,6 ммоль, 35,0% выход). Небольшое количество 4-фтор-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-2-амина (INT-15b) также выделяли в виде побочного продукта.



Синтез 4,6-дифтор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидина (INT-16) и 2,4-дифтор-6-(2-метоксиэтокси)-пиримидина (INT-17).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 4,6-дифтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин (INT-13), заменяя 2-метоксиэтанолом (3-метилоксетан-3-ил)метанол. Это привело к получению неразделимой смеси (1:1) указанных в заголовке соединений INT-17 и INT-16 в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,24 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,39 (s, 6H).



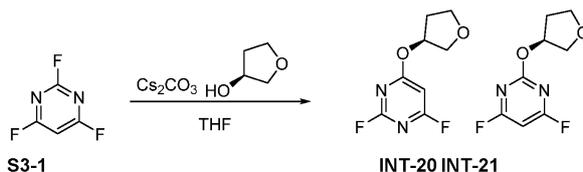
Синтез 4-фтор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-амина (INT-18) и 6-фтор-2-(2-метоксиэтокси)-пиримидин-4-амина (INT-19).

В 20 мл виале смесь (1:1) 2,4-дифтор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидина (INT-17) и 4,6-дифтор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидина (INT-16) затем нагревали до 65°C в 10 мл 30% NH₃ в воде. После завершения реакцию смесь охлаждали, экстрагировали трижды с дихлорметаном и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия. Органическую фракцию затем концентрировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане) с получением указанных в заголовке соединений:

INT-18: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5,62 (1H), 5,09 (br s, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,39 (s, 3H) и

INT-19: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5,67 (1H), 5,10 (br s, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,40 (s, 3H)

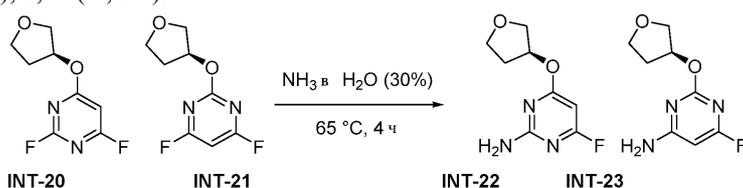
в виде отдельных фракций.



Синтез (S)-2,4-дифтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-20) и (S)-4,6-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-21) (1,00:0,77).

Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогичным образом, как 4,6-дифтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин (INT-13), заменяя (S)-тетрагидрофуран-3-олом (3-метилоксетан-3-ил)метанол. Неразделимую смесь (S)-2,4-дифтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-20) и (S)-4,6-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-21) (1,00:0,77) выделяли и использовали непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,19 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).



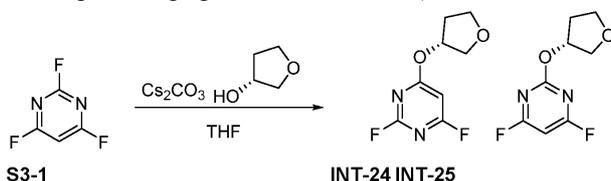
Синтез (S)-4-фтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-амина (INT-22) и (S)-6-фтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-амина (INT-23) (1,00:0,77).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 4-фтор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-амин (INT-18) и 6-фтор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амин (INT-19) с получением смеси указанных в заголовке соединений:

INT-22: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,04 (br s, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 4H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H) и

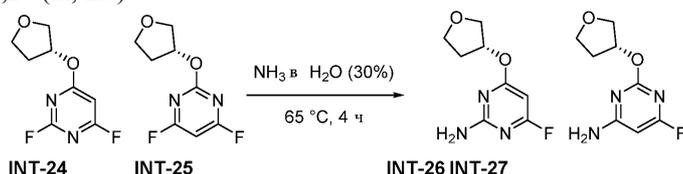
INT-23: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,23 (brs, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 4H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H),

которые разделяли с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане).



Синтез (R)-2,4-дифтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-24) и (R)-4,6-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-25) (1,3:1). Указанных в заголовке соединений синтезировали аналогичным образом, как 4,6-дифтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин (INT-13), заменяя (R)-тетрагидрофуран-3-олом (3-метилоксетан-3-ил)метанол. Неразделимую смесь (R)-2,4-дифтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-24) и (R)-4,6-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-25) (1,3:1) выделяли и использовали непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,19 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).



Синтез (R)-4-фтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-амина и (R)-6-фтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-амина (1,3:1).

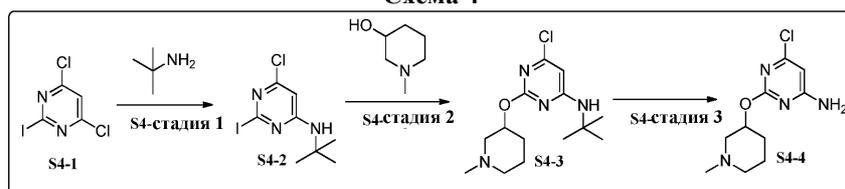
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 4-фтор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-амин (INT-18) и 6-фтор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амин (INT-19), начиная со смеси (R)-2,4-дифтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-24) и (R)-4,6-дифтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина (INT-25) с получением смеси указанных в заголовке соединений:

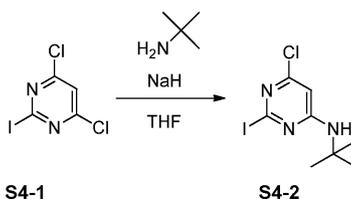
INT-26: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,64 (s, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,13 (br s, 2H), 4,05-3,88 (m, 4H), 2,18-2,16 (m, 2H) и

INT-27: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,61 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 3,96-3,86 (m, 4H), 2,21-2,11 (m, 2H),

которую разделяли с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане).

Схема 4

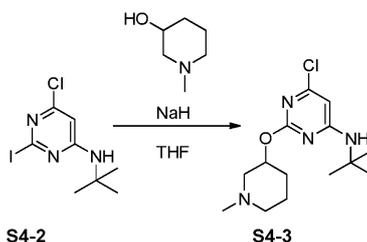




S4-Стадия 1. Синтез N-трет-бутил-6-хлор-2-йод-пиримидин-4-амина (S4-2).

К перемешиваемому раствору гидрида натрия (122 мг, 5,1 ммоль) и 2-метилпропан-2-амина (399 мг, 5,4 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли 4,6-дихлор-2-йод-пиримидин (S4-1) (1,0 г, 3,6 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-5% смеси этилацетат/петролейный эфир с получением указанного в заголовке соединения S4-2 (480 мг, 42,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

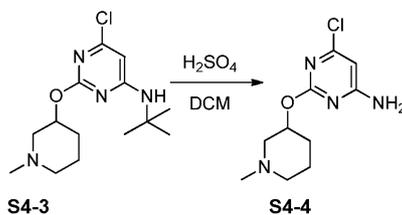
MS m/z (M+H): 312,0.



S4-Стадия 2. Синтез (рац)-N-трет-бутил-6-хлор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амина (S4-3).

К раствору гидрида натрия (18 мг, 0,7 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли (рац)-1-метилпиперидин-3-ол (85 мг, 0,7 ммоль) и N-трет-бутил-6-хлор-2-йод-пиримидин-4-амин (S4-2) (200 мг, 0,6 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с использованием 5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения S4-3 (100 мг, 52%) в виде клейкой жидкости.

MS m/z: 299,1 (M+H).

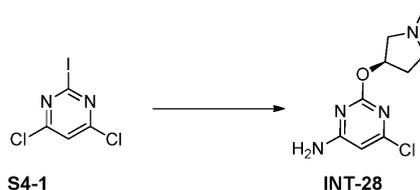


S4-Стадия 3. Синтез (рац)-6-хлор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амина (S4-4).

К перемешиваемому раствору (рац)-N-трет-бутил-6-хлор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амина (S4-3) (25 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (6,0 мл), добавляли серную кислоту (4,1 мг, 0,04 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь подщелачивали водным раствором аммиака и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S4-4 (10 мг, 49%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,33-1,34 (m, 2H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,67-1,71 (m, 1H), 1,87-1,89 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 4,81-4,87 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,12 (br s, 2H).

MS m/z: 243,1 (M+H).



Синтез (R)-6-хлор-2-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиримидин-4-амина (INT-28).

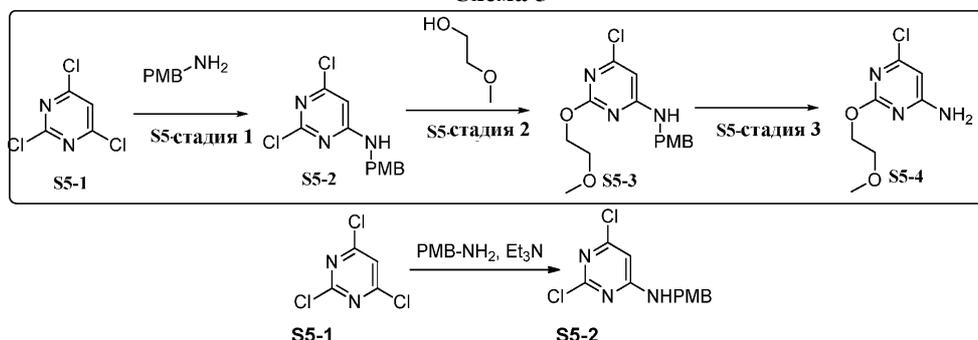
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как (рац)-6-хлор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амин (S4-4), заменяя (R)-1-метилпирролидин-3-олом (рац)-1-

метилпиперидин-3-ол на Стадии 2 синтеза S4-4 с получением указанного в заголовке соединения INT-28 (90 мг, 58%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,76-1,80 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 1H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 5,19-5,22 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,13 (br s, 2H).

MS m/z (M+H): 229,1.

Схема 5

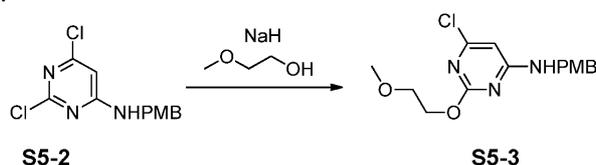


S5-Стадия 1. Синтез 2,6-дихлор-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амина (S5-2).

К раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (2,0 г, 0,01 ммоль) в трет-бутаноле (5,0 мл) триэтиламин (2,2 г, 0,02 моль) и *p*-метоксибензиламин (1,6 г, 0,012 моль) добавляли при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество разбавляли дихлорметаном и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии 1-10% этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения S5-2 (650 мг, 17%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,72 (s, 3H), 4,42 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,89 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,23 (d $J=8,8$ Гц, 2H), 8,51 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 284,3.

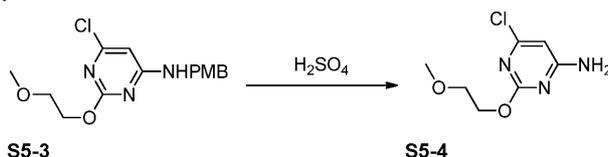


S5-Стадия 2. Синтез 6-хлор-N-(4-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амина (S5-3).

К раствору 2,6-дихлор-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амина (S5-2) (750 мг, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) гидрид натрия (76,02 мг, 3,2 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К полученной смеси добавляли 2-этоксиэтанол (241,01 мг, 3,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии 20% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения S5-3 (550 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,26 (s, 3H), 3,57 (t, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,29 (t, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,42 (br s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,89 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,09 (br s, 1H).

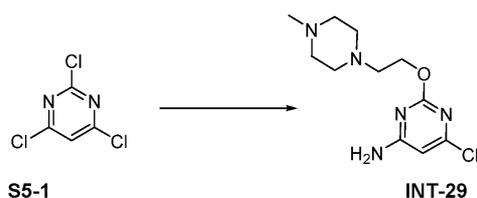
MS m/z (M+H): 324,1.



S5-Стадия 3. Синтез 6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амина (S5-4).

Раствор 6-хлор-N-(4-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амина (S5-3) (350 мг, 1,1 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) охлаждали до 0°C и серную кислоту (212,05 мг, 2,1 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную реакционную смесь гасили раствором аммиака и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органический слой промывали 2×50 мл водой, с последующим добавлением 20 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения S5-4 (200 мг, 89%) в виде

белого твердого вещества.
MS m/z (M+H): 204,1.

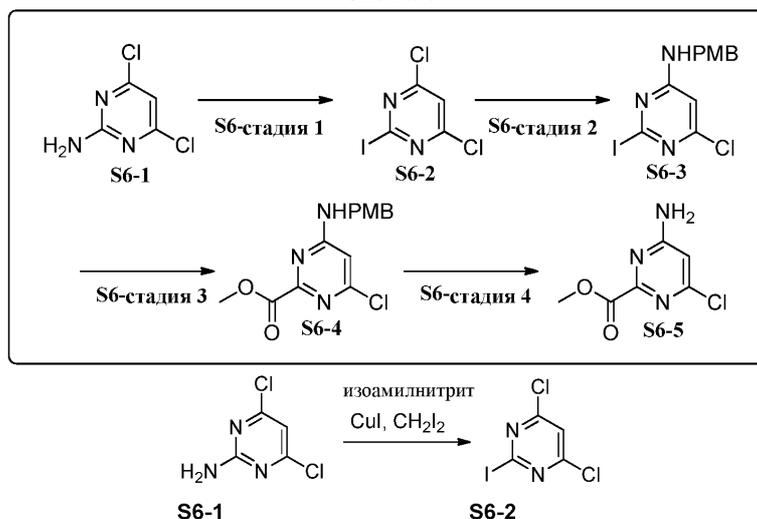


Синтез 6-хлор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амина (INT-29).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амин (S5-4), заменяя 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанолом 2-метоксиэтанол на S5-Стадии 2 с получением 6-хлор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амина INT-29 (120 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 272,3.

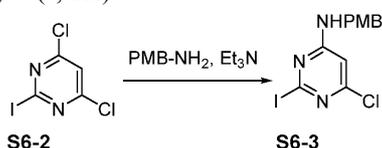
Схема 6



S6-Стадия 1. Синтез 4,6-дихлор-2-йод-пиримидина (S6-2).

К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (S6-1) (5,0 г, 30,5 ммоль) в тетрагидрофуране (40,0 мл), йодид меди(I) (5,8 г, 30,5 ммоль), диодметан (41,6 г, 155,5 ммоль) и изоамилнитрит (10,7 г, 91,4 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения ее фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в этилацетате (60 мл) и промывали водой (2×30 мл) с последующим промыванием соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 10% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения S6-2 (4,2 г, 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

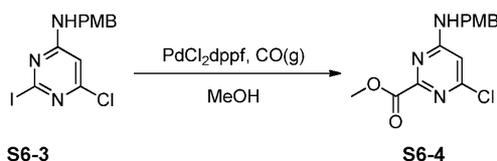
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,38 (s, 1H).



S6-Стадия 2. Синтез 6-хлор-2-(2-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амина (S6-3).

К раствору 4,6-дихлор-2-йод-пиримидина (S6-2) (2,0 г, 7,3 ммоль) в трет-бутаноле (20,0 мл) триэтиламин (1,47 г, 14,5 ммоль) и п-метоксибензиламин (1,0 г, 7,3 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате (20,0 мл) и органический слой промывали водой (2×10 мл) с последующим промыванием насыщенным соевым раствором (1×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с 10% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения S6-3 (1,8 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

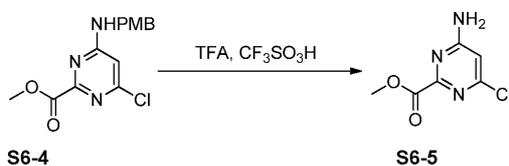
MS m/z (M+H): 376,1.



S6-Стадия 3. Синтез метил-4-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиримидин-2-карбоксилата (S6-4).

К раствору 6-хлор-2-йод-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амина (S6-3) (1,0 г, 2,6 ммоль) в метаноле (8,0 мл) триэтиламин (1,1 мл, 8,0 ммоль) и дихлорметановый комплекс дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (108,6 мг, 0,1 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO(g) в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате (20,0 мл) и органический слой промывали водой (2×10 мл) с последующим промыванием солевым раствором (1×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя в 5% этилацетате в гексане, с получением указанного в заголовке соединения S6-4 (800 мг, 97%) в виде коричневой жидкости.

MS m/z (M+H): 308,2.

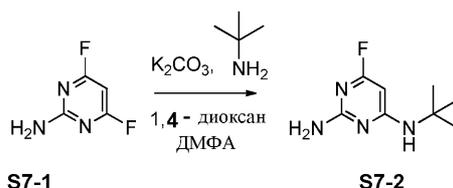
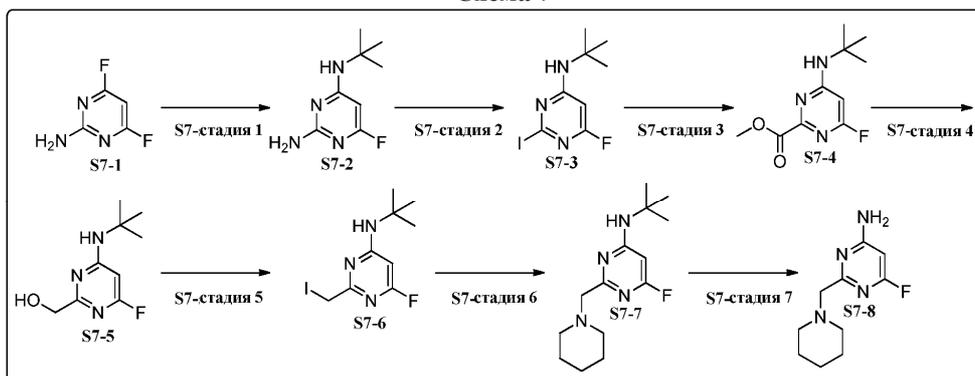


S6-Стадия 4. Синтез метил-4-амино-6-хлорпиримидин-2-карбоксилата (S6-5).

Метил-4-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиримидин-2-карбоксилат (S6-4) (400 мг, 1,3 ммоль) охлаждали до 0°C и трифторуксусную кислоту (0,2 мл, 6,5 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (0,2 мл, 6,5 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл). Органический слой промывали 2×10 мл водой с последующим промыванием 10 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с 1% метанолом в хлороформе с получением указанного в заголовке соединения S6-5 (110 мг, 45%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,81 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,57 (brs, 2H).

Схема 7

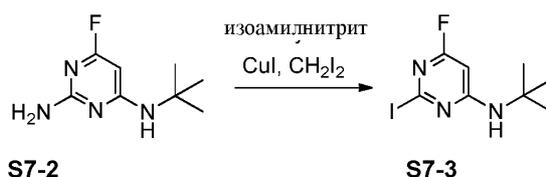


S7-Стадия 1. Синтез N⁴-трет-бутил-6-фторпиримидин-2,4-диамина (S7-2).

В герметичной пробирке к раствору 4,6-дифторпиримидин-2-амина (1,0 г, 7,6 ммоль) в 1,4-диоксане/диметилформамиде (20,0 мл, 1:1) добавляли карбонат калия (1,6 г, 11,9 ммоль) и трет-бутиламин (1,7 г, 23,0 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли ледяной водой (10,0 мл), после чего образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения

S7-2 (1,2 г, 85%) в виде беловатого твердого вещества.

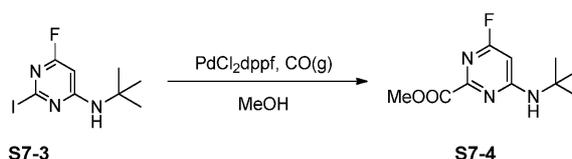
MS m/z (M+H): 185,1.



S7-Стадия 2. Синтез N-трет-бутил-6-фтор-2-йод-пиримидин-4-амина (S7-3).

К раствору N⁴-трет-бутил-6-фторпиримидин-2,4-диамина (S7-2) (2,1 г, 11,4 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) йодид меди(I) (3,0 г, 15,7 ммоль), дийодметан (3,16 мл, 39,2 ммоль) и изоамилнитрит (5,0 мл, 34,2 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения S7-3 (1,5 г, 45%) в виде коричневой маслянистой жидкости.

MS m/z (M+H): 296,0.

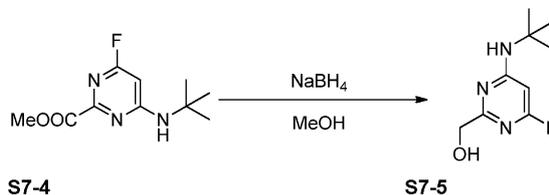


S7-Стадия 3. Синтез метил-4-(трет-бутиламино)-6-фторпиримидин-2-карбоксилата (S7-4).

К раствору N-трет-бутил-6-фтор-2-йод-пиримидин-4-амина (S7-3) (1,5 г, 5,1 ммоль) в метаноле (20,0 мл), PdCl₂(dppf) (0,33 г, 0,4 ммоль) и триэтиламин (0,8 г, 7,6 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере 20 psi CO в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения S7-4 (800 мг, 69%) в виде коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,39 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H).

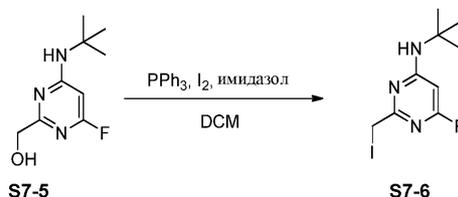
MS m/z (M+H): 228,1.



S7-Стадия 4. Синтез (4-(трет-бутиламино)-6-фторпиримидин-2-ил)метанола (S7-5).

К раствору метил-4-(трет-бутиламино)-6-фторпиримидин-2-карбоксилата (S7-4) (800 мг, 3,5 ммоль) в метаноле (20,0 мл) боргидрид натрия (1,3 г, 35,2 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в воде (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10,0 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S7-5 (600 мг, 86%) в виде беловатой жидкости.

MS m/z (M+H): 200,1.

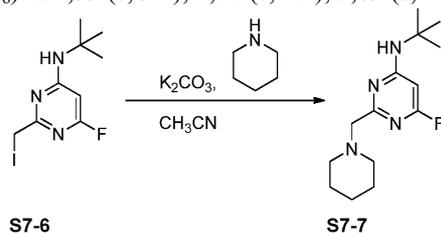


S7-Стадия 5. Синтез N-(трет-бутил)-6-фтор-2-(йодметил)пиримидин-4-амина (S7-6).

К раствору (4-(трет-бутиламино)-6-фторпиримидин-2-ил)метанола (S7-5) (600 мг, 3,0 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли имидазол (512 мг, 7,5 ммоль) и трифенилфосфин (1,6 г, 6,0 ммоль) с последующим добавлением порциями йода (382 мг, 1,5 ммоль) при 25°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (3,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением

указанного в заголовке соединения S7-6 (400 мг, 43%) в виде вязкого твердого вещества.

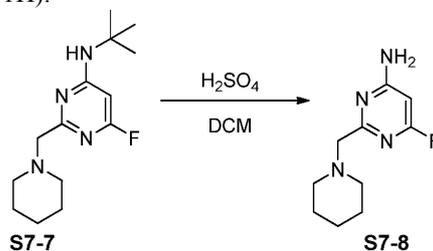
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,39 (s, 9H), 4,22 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H).



S7-Стадия 6. Синтез N-(трет-бутил)-6-фтор-2-(пиперидин-1-илметил)пиримидин-4-амина (S7-7).

К раствору пиперидина (82,6 мг, 0,97 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли карбонат калия (220 мг, 1,6 ммоль) с последующим добавлением N-(трет-бутил)-6-фтор-2-(йодметил)пиримидин-4-амина (S7-6) (250 мг, 0,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения S7-7 (170 мг, 79%) в виде бледно-зеленой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,33-1,36 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,44-1,50 (m, 4H), 2,44-2,46 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,26 (brs, 1H).

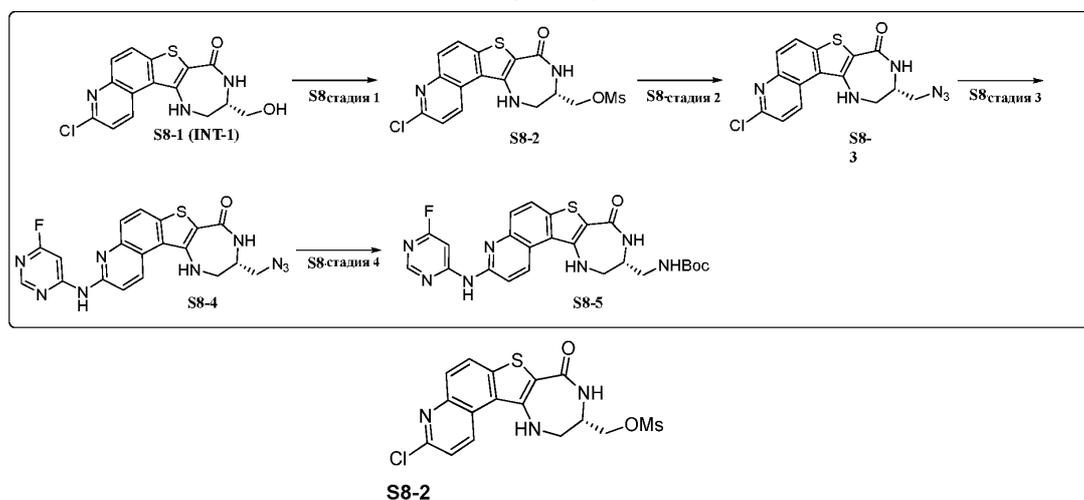


S7-Стадия 7. 6-Фтор-2-(пиперидин-1-илметил)пиримидин-4-амин (S7-8).

К раствору N-(трет-бутил)-6-фтор-2-(йодметил)пиримидин-4-амина (S7-7) (170 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (15,0 мл) концентрированную H₂SO₄ (0,3 мл) добавляли при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения дихлорметан декантировали и к полученному клейкому твердому веществу добавляли несколько капель раствора NH₃ с последующим добавлением азеотропной перегонкой с использованием толуола (2×5 мл), с получением неочищенного продукта. Твердое вещество растирали с 10% метанолом в хлороформе (4×5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения S7-8 (120 мг, 95%) в виде беловатого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 211,1.

Схема 8



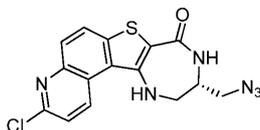
S8-Стадия 1. Синтез (S)-(3-хлор-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-10-ил)метилметансульфоната (S8-2).

К перемешиваемому раствору (S)-3-хлор-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-1) (50 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) до-

бавляли триэтиламин (0,86 мл, 0,4 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,24 мл, 0,2 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество разбавляли ледяной водой, и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением соединения S8-2 (50 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,18 (s, 3H), 3,42-3,43 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 7,13 (brs, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,34 (d, J=5,2 Гц, 1H), 9,16 (d, J=8,8 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 412,2.



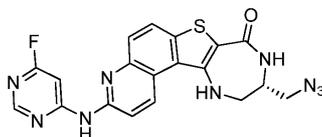
S8-3

S8-Стадия 2. Синтез (S)-10-(азидометил)-3-хлор-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S8-3).

К перемешиваемому раствору (S)-(3-хлор-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-10-ил)метилметансульфоната (S8-2) (50,0 мг, 0,1 ммоль) в диметилформамиде (2,0 мл) добавляли азид натрия (15,78 мг, 0,2 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли ледяной водой, после чего образовались твердые вещества. Полученные твердые вещества фильтровали и сушили с получением соединения S8-3 (30 мг, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,37-3,51 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 7,15 (br s, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,33 (d, J=5,2 Гц, 1H), 9,17 (d, J=8,8 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 359,1.

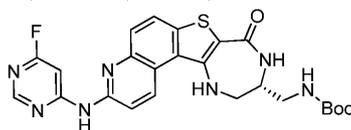


S8-4

S8-Стадия 3. Синтез (S)-10-(азидометил)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S8-4).

Раствор (S)-10-(азидометил)-3-хлор-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S8-3) (200 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) недолго дегазировали путем применения вакуума и затем продували азотом. К нему последовательно добавляли 6-фторпиримидин-4-амин (75,4 мг, 0,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,9 мг, 0,06 ммоль), Хантphos (32,1 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (541,9 мг, 1,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали снова и перемешивали при 90°C в течение 10 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промывали водой с последующим промыванием 5% метанолом в дихлорметане с получением соединения S8-4 (80 мг, 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,42-3,55 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,17 (brs, 1H), 8,26 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 10,92 (brs, 1H).



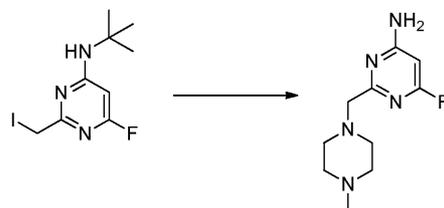
S8-5

S8-Стадия 4. Синтез (S)-трет-бутил-((3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-10-ил)метил)карбамата (S8-5).

К перемешиваемому раствору (S)-10-(азидометил)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S8-4) (150 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (2:1) (6,0 мл) добавляли трифенилфосфин (270 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промывали с диэтиловым эфиром с последующим промыванием 5% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного (R)-10-(аминометил)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино-

[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (100 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Выделенное неочищенное вещество растворяли в диметилформамиде (5,0 мл) и триэтиламинe (86 мг, 0,7 ммоль) и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (106 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения S8-5 (20 мг, 11% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 510,1.



S7-6

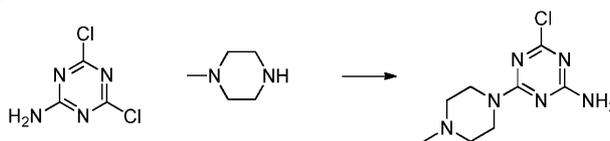
INT-30

Синтез 6-фтор-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-4-амина (INT-30).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 6-фтор-2-(пиперидин-1-илметил)пиримидин-4-амин (S7-8), заменяя 1-метилпиперазином пиперидин на S7-Стадии 6, с получением указанного в заголовке соединения INT-30 (120 мг, 88%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) (D₂O обмен): δ 2,29 (s, 3H), 2,52-2,65 (m, 8H), 3,36 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,12 (brs, 2H).

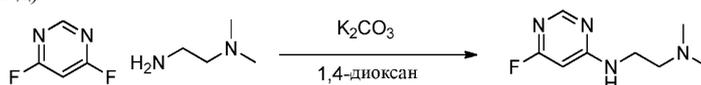
MS m/z (M+H): 226,2.



INT-31

Синтез 4-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амина (INT-31).

В 10 мл круглодонной колбе 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-амин (0,047 г, 0,285 ммоль) и 1-метилпиперазин (0,032 мл, 0,285 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь нагревали до 65°C и через 1 ч реакционная смесь становилась мутной. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали на силикагеле и хроматографировали с 8:1 MeOH/NH₄OH в дихлорметане (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения INT-31 (0,057 г, 0,251 ммоль, 88% выход).



INT-32

Синтез N¹-(6-фторпиримидин-4-ил)-N²,N²-димилэтан-1,2-диамина (INT-32).

В 10 мл круглодонной колбе 4,6-дифторпиримидин (0,305 г, 2,63 ммоль) и K₂CO₃ (0,363 г, 2,63 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (5 мл) с получением бесцветной суспензии. К ней добавляли N¹,N¹-димилэтан-1,2-диамин (0,287 мл, 2,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали на силикагеле и хроматографировали с 8:1 MeOH/NH₄OH в дихлорметане (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения INT-32 (0,290 г, 1,577 ммоль, 60% выход).



INT-33

Синтез 6-фтор-N-(2-метоксиэтил)пиримидин-4-амина (INT-33).

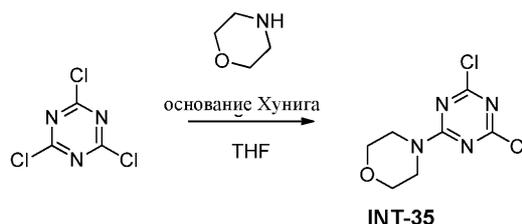
В 10 мл круглодонной колбе 4,6-дифторпиримидин (35 мг, 0,13 ммоль) и основание Хунига (0,722 мл, 0,13 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 2-метоксиэтанамин (0,322 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали на силикагеле, очищали с помощью хроматографии (0-100% этилацетат в гептане) с получением указанного в заголовке соединения INT-33 (0,318 г, 1,859 ммоль, 45% выход).



Синтез 2,4-дихлор-6-(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазина (INT-34).

К 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (662 мг, 3,59 ммоль) в 4 мл THF при 0°C добавляли основание Хунига (732 мкл, 4,19 ммоль) с последующим добавлением по каплям пирролидина (100 мкл, 1,197 ммоль) в 2 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при 0°C. ЖХМС через 1 ч показала требуемую массу в виде основного пика и небольшое количество дипирролидинового аддукта. Неочищенную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетат/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения INT-34 (223 мг, 1,018 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества.

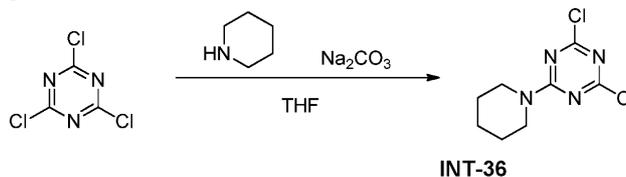
MS m/z: 219,1 [M+H].



Синтез 4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)морфолина (INT-35).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 2,4-дихлор-6-(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин (INT-34), заменяя морфолином пирролидин, с получением указанного в заголовке соединения INT-35 в виде белого твердого вещества.

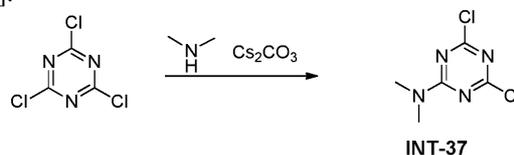
MS m/z: 235,1 [M+H].



Синтез 2,4-дихлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазина (INT-36).

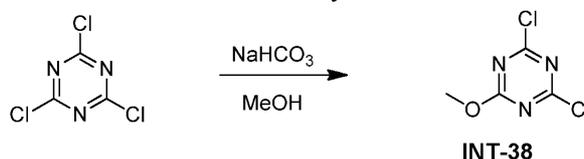
К 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (300 мг, 1,627 ммоль) и карбонату натрия (259 мг, 2,440 ммоль) добавляли тетрагидрофуран (8 мл) при 0°C с последующим добавлением пиперидина (163 мкл, 1,627 ммоль). Реакционная смесь становилась мутной в течение нескольких минут. ЖХМС через 1 ч показала требуемую массу основного продукта и некоторое количество аддукта ди-присоединения побочного продукта. Неочищенное вещество фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гептаны) с получением смеси указанного в заголовке соединения (INT-36, основное) и ди-аддукт (побочное).

ЖХМС m/z: 233,0 [M+H].



Синтез 4,6-дихлор-N,N-диметил-1,3,5-триазин-2-амин (INT-37).

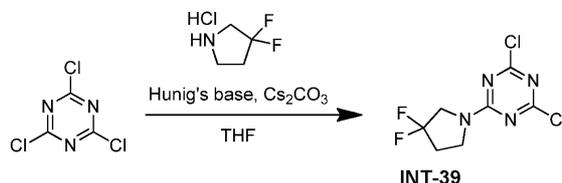
К 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (300 мг, 1,627 ммоль) и карбонату цезия (689 мг, 2,115 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли диметиламин (1 М в THF (813 мкл, 1,627 ммоль)) по каплям при 0°C. Через 45 мин ЖХМС показала требуемую массу основного продукта и некоторое количество аддукта ди-присоединения. Неочищенную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гептаны) с получением 144 мг смеси, состоящей преимущественно из указанного в заголовке соединения INT-37, и некоторого количества нежелательного 6-хлор-N²,N²,N⁴,N⁴-тетраметил-1,3,5-триазин-2,4-диамина. Смесь использовали на следующей стадии в дополнительной очистки.



Синтез 2,4-дихлор-6-метокси-1,3,5-триазина (INT-38).

К 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазины (300 мг, 1,627 ммоль) в MeOH (32,500 мл) добавляли бикарбонат натрия (137 мг, 1,627 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным NaCl (водн.), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения INT-38 (271 мг, 1,506 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества.

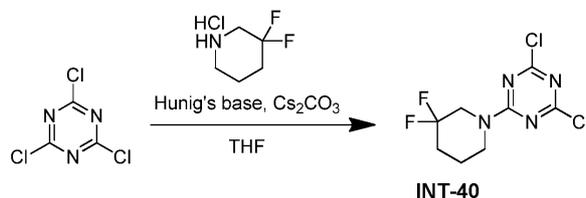
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,14 (s, 3H).



Синтез 2,4-дихлор-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазина (INT-39).

К 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазины (150 мг, 0,813 ммоль) и карбонату цезия (583 мг, 1,789 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C добавляли 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (120 мг, 0,813 ммоль) одной порцией. К ним добавляли 2,2 экв. (313 мкл) основания Хунига. ЖХМС через 2 ч показала требуемую массу в виде основного пика. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения INT-39 (123 мг, 0,482 ммоль, 59,3% выход) в виде белого твердого вещества.

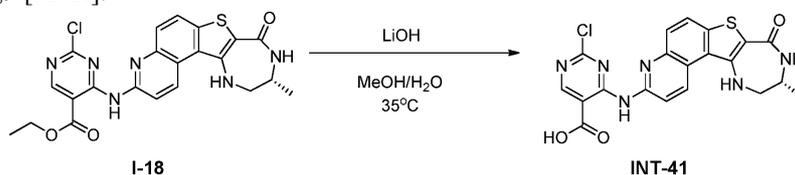
MS m/z: 254,8 [M+H].



Синтез 2,4-дихлор-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-1,3,5-триазина (INT-40).

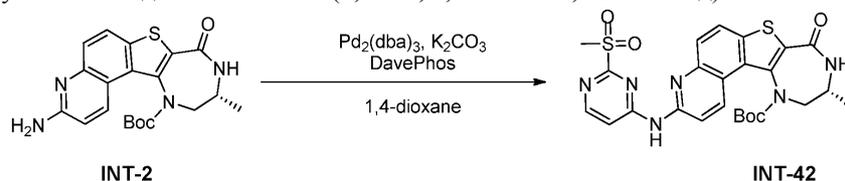
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как 2,4-дихлор-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин (INT-39), заменяя гидрохлоридом 3,3-дифторпиперидина гидрохлорид 3,3-дифторпирролидина, с получением указанного в заголовке соединения INT-40.

MS m/z: 268,9 [M+H].



Синтез (R)-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (INT-41).

В 20 мл виале (R)-этил-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (I-18) (0,112 г, 0,232 ммоль) добавляли к 5 мл раствору 4:1 метанол/вода. Добавляли LiOH (0,371 мл, 0,371 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 35°C. После завершения добавляли HCl (0,371 мл, 0,371 ммоль) и продукт осаждали из раствора. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали ледяной водой и сушили под вакуумом с получением соединения INT-41 (0,103 г, 0,226 ммоль, 98% выход).

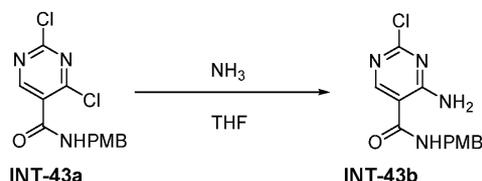


Синтез (R)-трет-бутил-3-амино-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-12(9H)-карбоксилата (INT-2).

К раствору (R)-трет-бутил-3-амино-10-метил-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-12(9H)-карбоксилата (INT-2) (100,0 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) 4-хлор-2-метилсульфонил-пиримидин (58,0 мг, 0,3 ммоль) и карбонат калия (102,4 мг, 0,7 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученный раствор недолго дегазировали путем применения вакуума и затем продували азотом трижды. Наконец, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,9 мг, 0,05 ммоль) и DavePhos (2,5 мг, 0,01 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь дополнительно дегазировали. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли во-

дой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 раза, 10,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали препаративной с получением соединения INT-42 (45 мг, 32%) в виде коричневого твердого вещества.

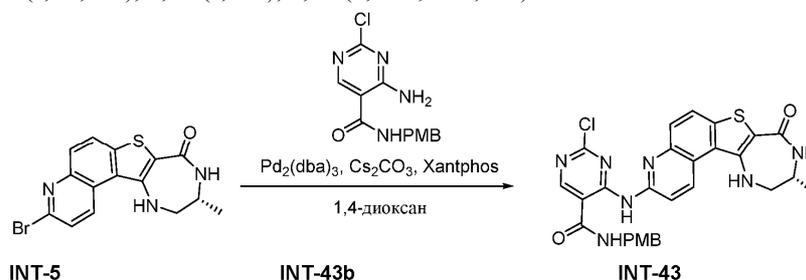
MS m/z: 555,2 (M+H).



Синтез 4-амино-2-хлор-N-(4-метоксибензил)пиримидин-5-карбоксамида (INT-43b).

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-[(4-метоксибензил)метил]пиримидин-5-карбоксамида (INT-43a, 500 мг, 1,6 ммоль, полученного в соответствии с процедурой, описанной в WO 2011/090760 A1) в THF (5 мл) добавляли аммиак (1 мл, 24,03 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой с последующим промыванием соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1 (440 мг, 85% выход) в виде беловатого твердого вещества.

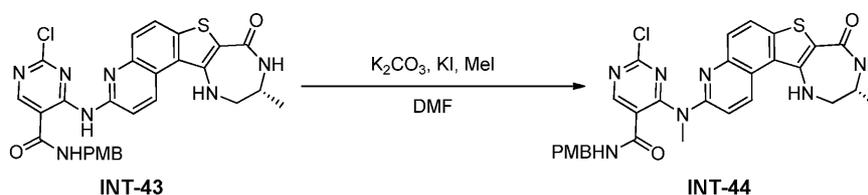
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,71 (s, 3H), 4,35 (d, J=6 Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,22 (s, br, 2H), 8,54 (s, 1H), 9,09 (d, J=5,7 Гц, 1H).



Синтез (R)-2-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (INT-43).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя INT-43b 5-фтор-2-нитроанилин и (R)-3-бром-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-5) (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он. Нагревание осуществляли традиционным образом при 100°C в течение 6 ч (а не с использованием микроволнового излучения). Это привело к получению (R)-2-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида INT-43 (141 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 574,1.



Синтез (R)-2-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-(метил(10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (INT-44).

К перемешиваемому раствору (R)-2-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (INT-43) (180 мг, 0,3 ммоль) в диметилформамиде (2,0 мл) добавляли карбонат калия (86,66 мг, 0,6 ммоль), йодид калия (10,4 мг, 0,06 ммоль) и метилйодид (66,7 мг, 0,5 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт разбавляли водой и образованные твердые вещества фильтровали и промывали водой, затем сушили под вакуумом с получением соединения INT-44 (120 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 588,4.

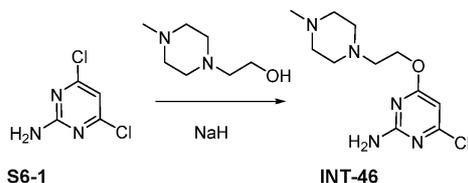


Синтез 4-хлор-6-(2-метоксиэтокси) пиридин-2-амина (INT-45).

К раствору 4,6-дихлорпиридин-2-амина (1,0 г, 6,1 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли гидрид натрия (175,6 мг, 7,3 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 2-метоксиэтанол (556,8 мг, 7,3 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и промывали солевым раствором (50,0 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1 (900 мг, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,27 (s, 3H), 3,58-3,61 (m, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,96 (br s, 2H).

MS m/z (M+H): 204,1.

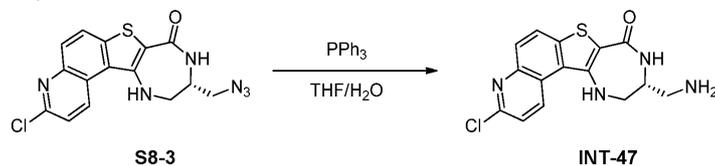


Синтез 4-хлор-6-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]пиридин-2-амина (INT-46).

К суспензии гидроксида натрия (13,4 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол (43,9 мг, 0,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор 4,6-дихлорпиридин-2-амина (50 мг, 0,3 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали диэтиловым эфиром с получением соединения 1 (20 мг, 24%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,11 (s, 3H), 2,26 (brs, 4H), 2,41 (brs, 4H), 2,58-2,61 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,29-4,32 (t, J=5,9 Гц, 2H), 6,06 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,99 (br s, 2H).

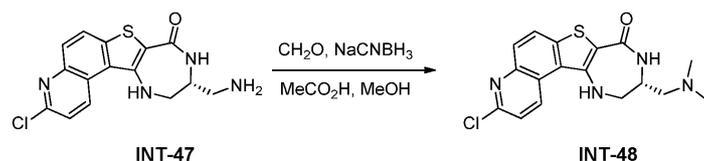
MS m/z (M+H): 272,1.



Синтез (R)-10-(аминометил)-3-хлор-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-47).

К перемешиваемому раствору (S)-10-(азидометил)-3-хлор-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S8-3) (50 мг, 0,1 ммоль) в воде/тетрагидрофуране (1:3, 4,0 мл) добавляли трифенилфосфин (146 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество промывали диэтиловым эфиром с получением соединения INT-47 (35 мг, 76%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 333,2.



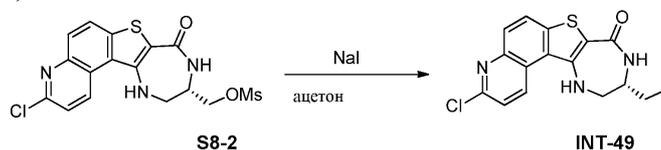
Синтез (S)-3-хлор-10-((диметиламино)метил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-48).

К раствору (R)-10-(аминометил)-3-хлор-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (10,0 мг, 0,03 ммоль) (INT-47) в метаноле (4,0 мл) добавляли формальдегид (0,01 мл, 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (1,0 мкл) и цианоборгидрид натрия (1,9 мг, 0,03 ммоль) и перемешивание продолжали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой

промывали водой с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, с использованием 5% метанола в дихлорметане как элюента, с получением соединения INT-48 (7,0 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 2,21 (s, 6H), 2,33-2,35 (m, 2H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 7,07 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 9,19 (d, $J=9,2$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 361,3.

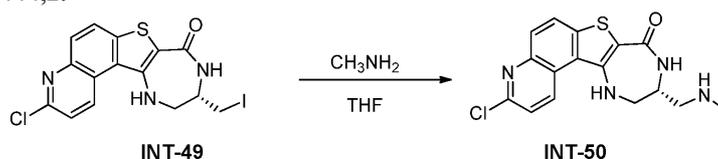


Синтез (S)-3-хлор-10-(йодметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-49).

К перемешиваемому раствору метансульфоната (S)-3-хлор-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-10-ил)метила (S8-2) (140 мг, 0,3 ммоль) в ацетоне (5,0 мл) добавляли йодид натрия (506,46 мг, 3,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли ледяной водой, после чего образовались твердые вещества. Твердые вещества фильтровали и сушили с получением соединения INT-49 (135 мг, 90%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 3,20-3,24 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 7,18 (brs, 1H), 7,74 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 9,18 (d, $J=8,8$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 444,2.

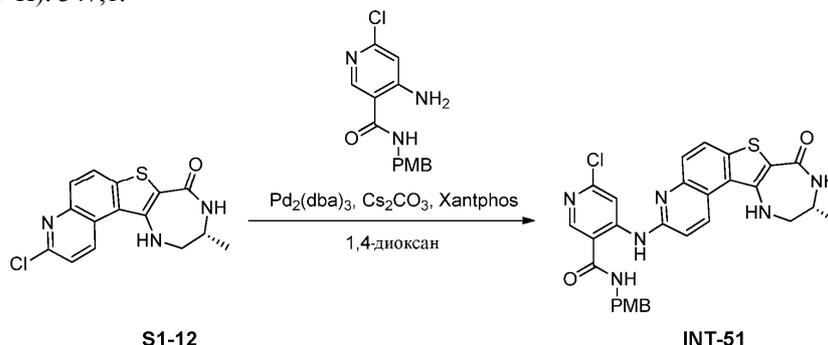


Синтез (R)-3-хлор-10-((метиламино)метил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-50).

Смесь (S)-3-хлор-10-(йодметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-49) (20 мг, 0,05 ммоль) и метиламина (2 М в THF) (1,8 мл, 4 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения INT-50 (6,0 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 2,25 (s, 3H), 2,52-2,54 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 7,14 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,23 (br s, 1H), 9,24 (d, $J=9,2$ Гц, 1H).

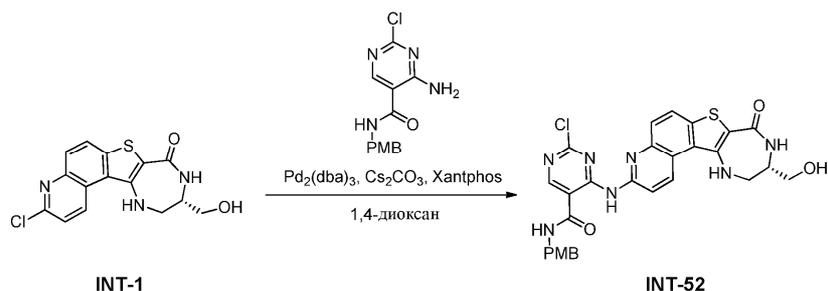
MS m/z (M+H): 347,1.



Синтез (R)-6-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинамида (INT-51).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 4-амино-6-хлор-N-(4-метоксибензил)никотинамидом 5-фтор-2-нитроанилин. Нагревание осуществляли традиционным образом при 100°C в течение 3 ч (а не с использованием микроволнового излучения) с получением соединения INT-51 (15 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z: 573,2 (M+H).

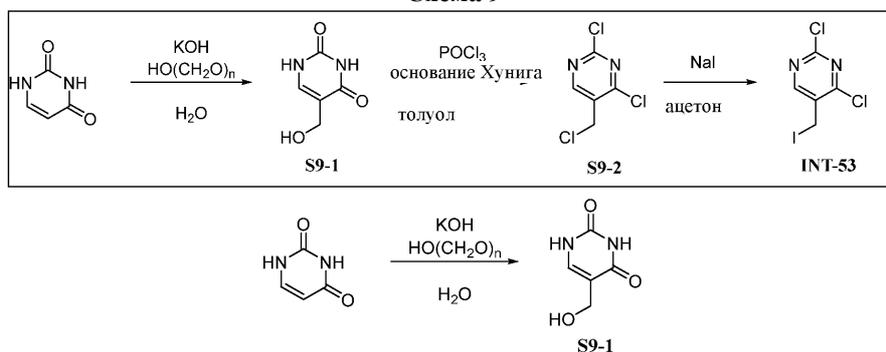


Синтез (S)-2-хлор-4-((10-(гидроксиметил)-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-5-карбоксамид (INT-52).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-17, заменяя 4-амино-2-хлор-N-(4-метоксибензил)пиримидин-5-карбоксамидом 6-фторпиримидин-4-амин, с получением соединения INT-52 (22 мг, 14%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 590,3.

Схема 9



Синтез 5-(гидроксиметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (S9-1).

К смеси 1H-пиримидин-2,4-диона (20 г, 178,4 ммоль) в водном растворе гидроксида калия (8,0 г, 142,7 ммоль) в воде (160,0 мл) параформальдегид (6,96 г, 231,9 ммоль) добавляли порциями при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 36 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до 1/3 объема при пониженном давлении с получением белой густой массы. Остаток разбавляли ацетоном (150 мл) и перемешивали при 25°C в течение 15 мин, после чего образовался осадок. Твердое вещество фильтровали и промывали ацетоном (3×50 мл) и сушили под вакуумом с получением S9-1 (25 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

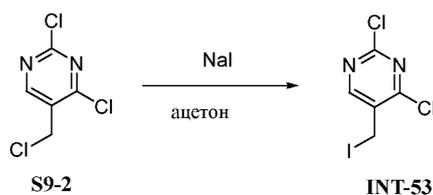
MS m/z (M-H): 140,9.



Синтез 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пиримидина (S9-2).

К суспензии S9-1 (25 г, 175,9 ммоль) в толуоле (50,0 мл), оксихлорид фосфора (134,87 г, 879,6 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивание продолжали в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли DIPEA (68,1 г, 527,7 ммоль) при поддержании температуры при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 7 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешенную двухфазную смесь этилацетата и воды (150 мл/150 мл) при 0°C в течение 45 мин и перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 1,5 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали 25% этилацетатом в толуоле (4×150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×500 мл) и насыщенным соевым раствором (1×500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением S9-2 (28 г, 81%) в виде коричневой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 4,84 (s, 2H).

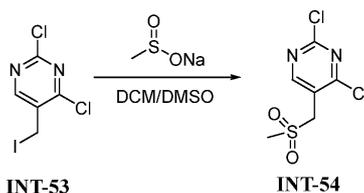


Синтез 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидина (INT-53).

К раствору йодида натрия (23,4 г, 156,0 ммоль) в сухом ацетоне (150 мл) S9-2 (28,0 г, 141,8 ммоль) добавляли при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 20 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали ацетоном (2×50 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 60-120, 10% ацетон в петролейном эфире) с получением INT-53 (21 г, 48%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,95 (s, 1H), 4,53 (s, 2H).

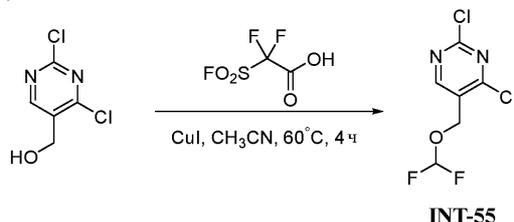
MS m/z (M+H): 287,9.



Синтез 2,4-дихлор-5-((метилсульфонил)метил)пиримидина (INT-54).

INT-53 (0,3 г, 1,038 ммоль) растворяли в 10 мл DCM с 2 мл ДМСО. Добавляли метансульфинат натрия (0,106 г, 1,038 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли гептаном, фильтровали и концентрировали с получением INT-54 в ДМСО, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

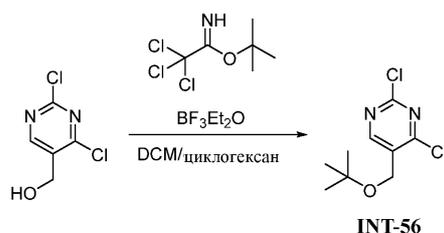
MS m/z (M+H): 241,0, 243,0.



Синтез 2,4-дихлор-5-((диформетокси)метил)пиримидина (INT-55).

К перемешиваемому раствору (2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метанола (400 мг, 2,23 ммоль) в CH₃CN (16 мл) добавляли йодид меди(I) (45,6 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере с последующим перемешиванием при 60°C в течение 10 мин. 2,2-Дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (2,39 г, 14,4 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь поддерживали при 60°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 15% EtOAc/гексаны) получали соединение INT-55 (200 мг, 0,55 ммоль, 24,5%) в виде бесцветного масла.

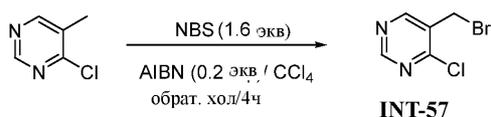
MS m/z (M+H): 229,0.



Синтез 5-(трет-бутоксиметил)-2,4-дихлорпиримидина (INT-56).

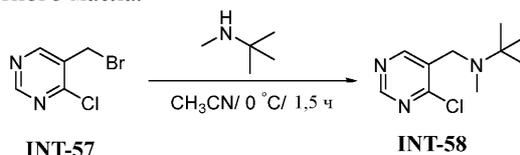
К перемешиваемому раствору (2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метанола (200 мг, 1,12 ммоль) в смеси DCM (2 мл) и циклогексана (2 мл) добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидат (268,56 мг, 1,23 ммоль) и BF₃·Et₂O (50 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (гексан/этилацетат, 5:1) с получением INT-56 (200 мг, 76,1%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 1,33 (s, 9H).



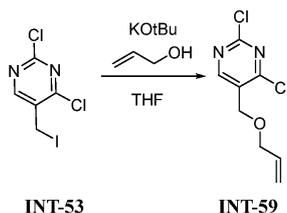
Синтез 5-(бромметил)-4-хлорпиримидина (INT-57).

К перемешиваемому раствору 4-хлор-5-метил-пиримидина (1,2 г, 9,33 ммоль) в CCl₄ (30 мл) добавляли 1-бромпириролидин-2,5-дион (2,66 г, 14,9 ммоль) и AIBN (0,31 г, 1,87 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного Na₂SO₃ (40 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1) получали INT-57 (500 мг, 25,8%) в виде бесцветного масла.



Синтез N-((4-хлорпиримидин-5-ил)метил)-N,2-диметилпропан-2-амин (INT-58).

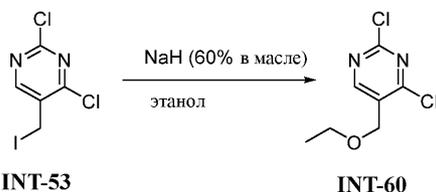
К перемешиваемому раствору 5-(бромметил)-4-хлор-пиримидина (300,0 мг, 1,45 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли N,2-диметилпропан-2-амин (113,4 мг, 1,3 ммоль) и K₂CO₃ (393,3 мг, 2,9 ммоль) при 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 15:1) получали INT-58 (140 мг, 45,3%) в виде бесцветного масла.



5-(Аллилоксиметил)-2,4-дихлорпиримидина (INT-59).

К раствору аллилового спирта (0,08 мл, 1,25 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) трет-бутоксид калия (174,8 мг, 1,56 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением INT-53 (300 мг, 1,0 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. После завершения ледяную воду (5,0 мл) добавляли к реакционной смеси и ее затем экстрагировали этилацетатом (10,0 мл). Органический слой промывали водой (10,0 мл) с последующим промыванием насыщенным соевым раствором (10,0 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка (300 мг). Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением INT-59 (50 мг, 10%) в виде коричневой жидкости.

MS m/z (M+H): 219,1



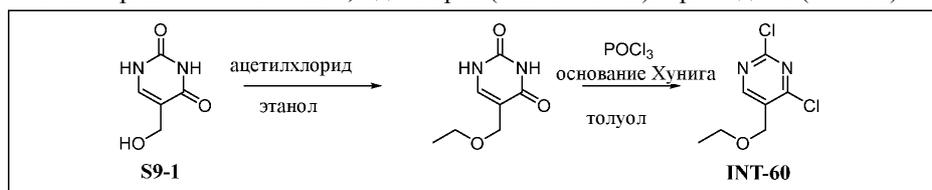
Способ А. 2,4-Дихлор-5-(этоксиметил)пиримидин (INT-60).

Раствор гидроксида натрия (или KOtBu, 8,3 ммоль) (199,4 мг, 8,3 ммоль) в этаноле (15,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 45 мин. К смеси добавляли INT-53 (3,0 г, 10,4 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и промывали соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении (2,8 г). Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ с получением INT-60 (402 мг, 19%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 207,1.

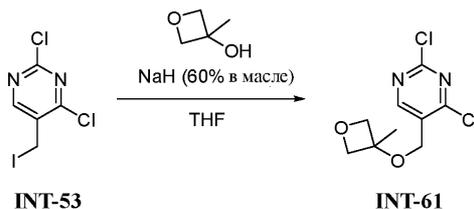
Способ В. Альтернативный синтез 2,4-дихлор-5-(этоксиметил)пиримидина (INT-60).



К раствору этанола (20 мл) добавляли ацетилхлорид (0,55 г, 7,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли S9-1 (1,0 г, 7,04 ммоль). Смесь нагревали до 75-80°C в течение ночи, охлаждали и затем концентрировали с получением неочищенного 5-(этоксиметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,15 г, 96%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К суспензии 5-(этоксиметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (0,5 г, 2,94 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,67, 7,35 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям основание Хунига (0,77 мл, 4,41 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую двухфазную смесь этилацетата и воды (1/1, об./об.) при 0°C в течение 45 мин. Перемешивание продолжали при той же температуре в течение дополнительных 1,5 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением INT-60 (0,40 г, 65%) в виде коричневой жидкости. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 30/1-20/1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,66 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Способ С.

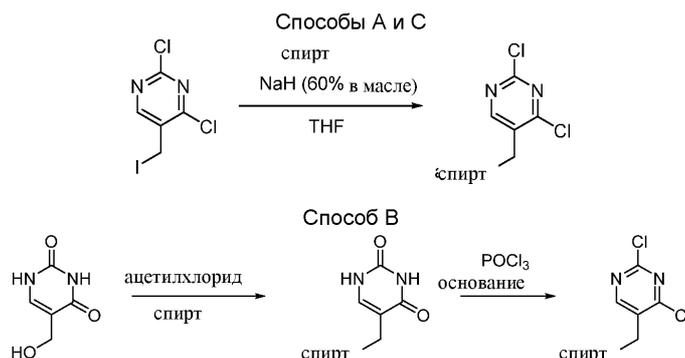


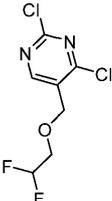
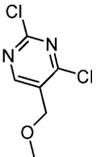
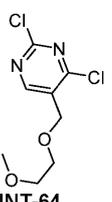
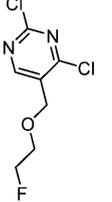
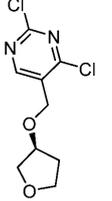
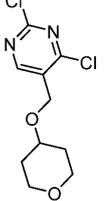
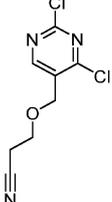
К суспензии NaH (79,75 мг, 3,32 ммоль) в безводном THF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-метилоксетан-3-ол (268,39 мг, 3,05 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C реакционную смесь переносили через канюлю к раствору INT-53 (800 мг, 2,77 ммоль) в безводном THF (50 мл). После перемешивания в течение дополнительных 2 ч при 0°C добавляли NH₄Cl (нас. водн.) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат (1/1). INT-61 (350 мг, 51%) получали в виде коричневого твердого вещества.

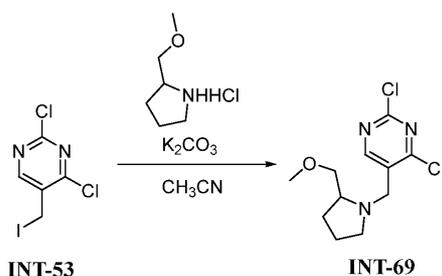
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 4,77-4,75 (d, J=6,8 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,48-4,46 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,66 (s, 3H).

MS m/z (M+H): 249,1.

Следующие промежуточные соединения синтезировали одним или более из Способа А, Способа В или Способа С, как описано выше, путем замены этанола или 3-метилоксетан-3-ола указанных способов на соответствующий спирт в столбце, обозначенном "Спирт" с получением соединений, показанных в столбце "продукт" в таблице, ниже.



Спирт	Продукт	MS	ЯМР	Способ
2,2-дифторэтан-1-ол	 INT-62		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 6,16-5,77 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H). MS m/z (M+H): 242.	C
метанол	 INT-63		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).	A
2-метоксиэтан-1-ол	 INT-64		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).	C
2-фторэтан-1-ол	 INT-65		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,52 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 2,78 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H).	B или C
(S)-тетрагидрофуран-3-ол	 INT-66	MS m/z (M+H): 249,1.	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,03-3,84 (m, 4H), 2,17-2,11 (m, 2H).	C
тетрагидро-2H-пиран-4-ол	 INT-67		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H).	C
3-гидрокси пропаннитрил	 INT-68	MS m/z (M+H): 231,9		C

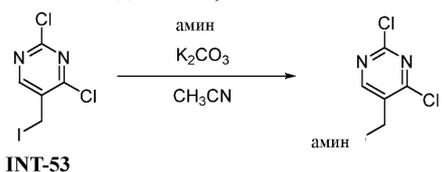


Синтез рац-2,4-дихлор-5-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиримидина.

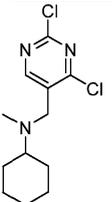
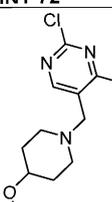
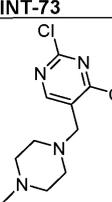
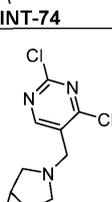
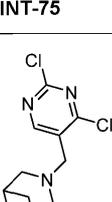
К перемешиваемой суспензии INT-53 (500,0 мг, 1,73 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл, ДМФА также является приемлемым растворителем для указанного превращения) добавляли карбонат калия (358,3 мг, 2,6 ммоль) и рац-2-(метоксиметил)пирролидина гидрохлорид (262,4 мг, 1,73 ммоль) при 0°C с получением коричневого раствора. Раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и концентрировали. В результате очистки с помощью препаративной ТСХ (гексан:этилацетат 3/1) получали INT-69 (160 мг, 33,4%).

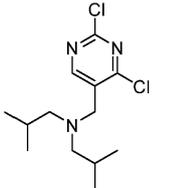
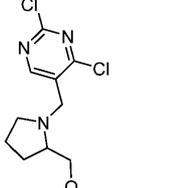
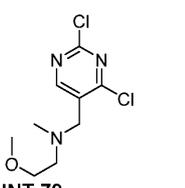
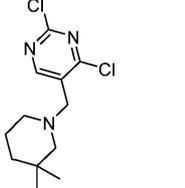
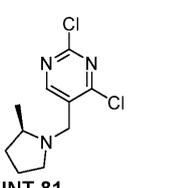
MS m/z (M+H): 276,2.

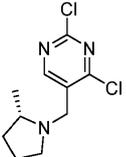
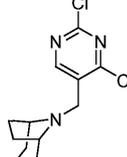
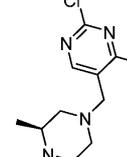
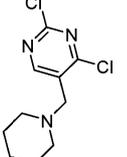
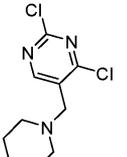
Следующие промежуточные соединения синтезировали тем же способом, как INT-69, заменяя рац-2-(метоксиметил)пирролидин гидрохлорид в соответствующем столбце, названном "Амин", с использованием процедуры выше, с получением соединений, показанных в столбце "Продукт".



Амин	Продукт	MS	ЯМР
N-метилпропан-2-амин	<p style="text-align: center;">INT-70</p>	MS m/z (M+H): 234,0.	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 8,67 (s, 1H), 3,59-3,52 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22-1,09 (m, 6H).
3-изопропоксиазетидин	<p style="text-align: center;">INT-71</p>	MS m/z (M+H): 275,9	

N-метилциклогексанамин	 INT-72	MS m/z (M+H): 274,0	
4-метоксипиперидин	 INT-73		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,66 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H).
1-этилпиперазин	 INT-74		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,63 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,67-2,53 (m, 10H), 1,18 (t, J = 6,0 Гц, 3H).
3-азабицикло[3.1.0]гексан	 INT-75	MS m/z (M+H): 244,0	
3-азабицикло[3.1.1]гептан	 INT-76	MS m/z (M+H): 258,0	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃ -d ₇): δ 8,61 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,35-2,34 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H).

диизобутиламин	 <p>INT-77</p>	MS m/z (M+H): 289,6	
рац-2-(метоксиметил)пирролидин	 <p>INT-78</p>	MS m/z (M+H): 276,2	
2-метокси-N-метилэтан-1-амин	 <p>INT-79</p>		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,74 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,54 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,70 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H).
3,3-диметилпиперидин	 <p>INT-80</p>	MS m/z (M+H): 273,9	
(R)-2-метилпирролидин	 <p>INT-81</p>	MS m/z (M+H): 246,1	

(S)-2-метилпирролидин	 <p>INT-82</p>	MS m/z (M+H): 246,1	
3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан	 <p>INT-83</p>	MS m/z (M+H): 274,1	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,05-2,01 (m, 4H).
трет-бутил-(2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	 <p>INT-84</p>	MS m/z (M+H): 375,0	
(S)-3-метоксипиперидин	 <p>INT-85</p>	MS m/z (M+H): 275,9	
(R)-3-метоксипиперидин	 <p>INT-86</p>	MS m/z (M+H): 275,9	

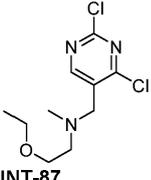
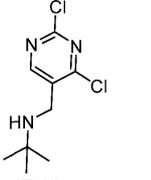
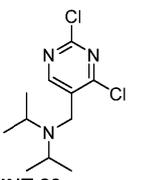
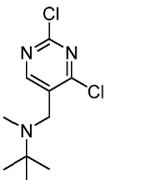
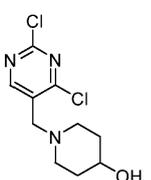
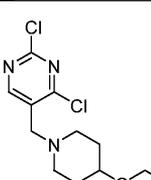
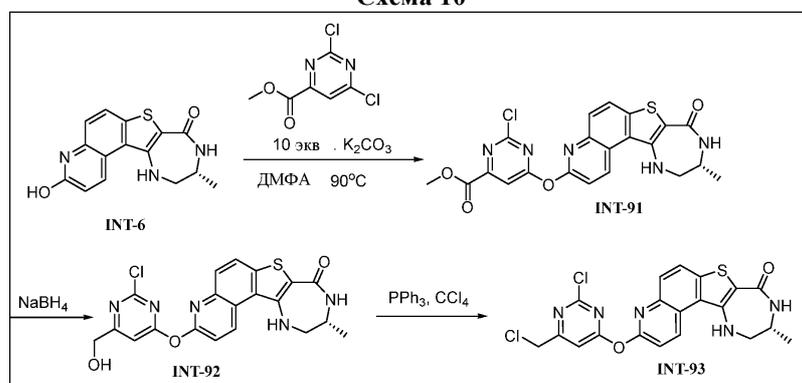
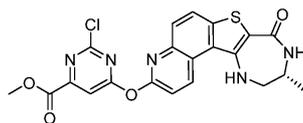
2-этокси-N-метилэтан-1-амин	 INT-87	MS m/z (M+H): 263,6	
2-метилпропан-2-амин	 INT-88	MS m/z (M+H): 234,1	
диизопропиламин	 INT-89	MS m/z (M+H): 262,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,55 (s, 1 H), 3,21 (s, 2 H), 2,53 (m, 2H), 0,64 (d, J = 10,1 Гц, 12H)
N,2-диметилпропан-2-амин	 INT-90	MS m/z (M+H): 248,1	
пиперидин-4-ол	 INT-97		
4-этоксипиперидин HCl	 INT-98		

Схема 10



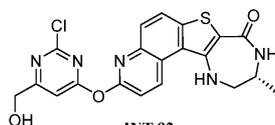


INT-91

Синтез (R)-метил-2-хлор-6-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)окси)пиримидин-4-карбоксилата (INT-91).

INT-6 (0,3 г, 1,002 ммоль) добавляли к 15 мл сухого ДМФА и обрабатывали ультразвуком. К полученному раствору добавляли K_2CO_3 (1,385 г, 10,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждали и добавляли метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилат (0,270 г, 1,303 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и нагревали снова при 90°C в течение 3 ч. После того как реакция считалась завершенной, реакционную смесь охлаждали, фильтровали и выливали в воду. Образовавшийся белый осадок выделяли путем фильтрования, растирали с EtOAc и сушили под вакуумом в течение ночи. Полученный порошок, INT-91 (0,373 г, 0,794 ммоль, 79% выход) использовали без дополнительной очистки для последующих превращений.

MS m/z (M+H): 470,0.



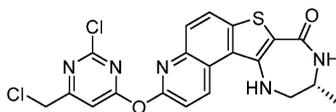
INT-92

Синтез (R)-3-((2-хлор-6-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-92).

INT-91 (0,373 г, 0,794 ммоль) растворяли в DCM (6 мл) с MeOH (1,2 мл) и охлаждали до 0°C. Боргидрид натрия (0,120 г, 3,18 ммоль) добавляли двумя порциями в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч, после чего ее разбавляли 5 мл метанола и концентрировали на силикагеле. Затем ее очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-10% MeOH в DCM с получением INT-92 (0,141 г, 0,319 ммоль, 40,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,35 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (br, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 442,1.

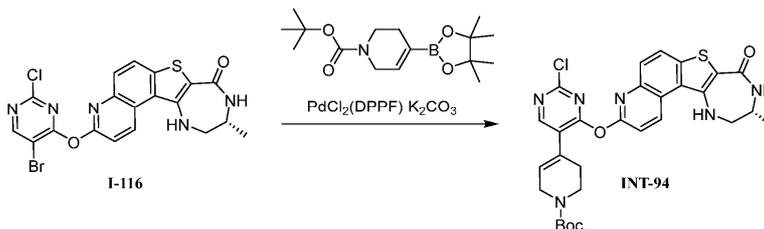


INT-93

Синтез (R)-3-((2-хлор-6-(хлорметил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-93).

В 20 мл виале CCl_4 (0,277 мл, 2,87 ммоль) и трифенилфосфин (753 мг, 2,87 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в 5 мл DCM в течение 15 мин. Указанный раствор затем переносили в виалу, содержащую INT-92 (141 мг, 0,319 ммоль). 2 мл сухого ДМФА добавляли для облегчения сольubilизации исходного вещества и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. На следующее утро реакция считалась завершенной, реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-10% MeOH в DCM с получением INT-93 (137 мг, 0,298 ммоль, 93% выход).

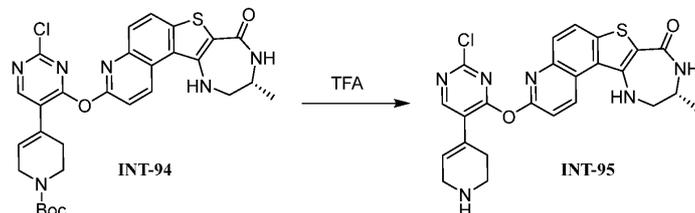
MS m/z (M+H): 460,0; 462,0.



Синтез (R)-трет-бутил-4-(2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (INT-94).

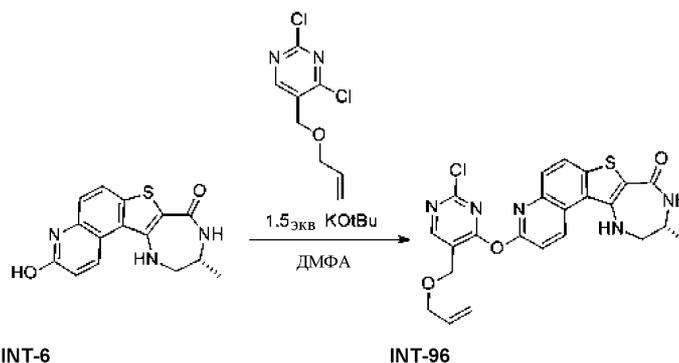
I-116 (240 мг, 0,489 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (227 мг, 0,734 ммоль), карбонат калия (203 мг, 1,467 ммоль) и

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (35,8 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (8,0 мл) дегазировали путем вакуумирования/обработки ультразвуком (3×), каждый раз заполняя N_2 . Реакционную смесь нагревали при 85°C с перемешиванием. Через 3 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (5×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) получали INT-94 (54 мг, 0,091 ммоль, 19% выход) в виде желтого твердого вещества.



Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-95).

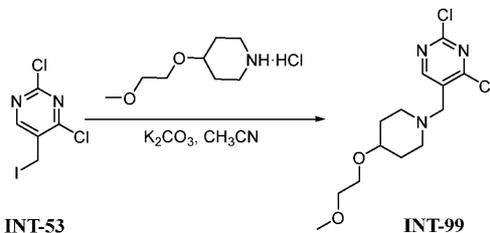
INT-94 (54 мг, 0,091 ммоль) растворяли в TFA (1,0 мл) с получением красного раствора. Через 3 мин UPLC показала завершение реакции. TFA удаляли с помощью роторного испарителя и полученный темно-красный остаток обрабатывали гидроксидом аммония (~2 мл, осторожно, по каплям). Цвет изменился с темно-красного на желтый, и образовался осадок. Смесь обрабатывали ультразвуком с образованием суспензии, которую концентрировали с помощью роторного испарителя с получением желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.



Синтез (R)-3-((5-((аллилокси)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-96).

К раствору INT-6 (50 мг, 0,2 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) трет-бутоксид калия (37,2 мг, 0,3 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением INT-59 (72,7 мг, 0,3 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили водой (5,0 мл) и экстрагировали смесью 10% метанол/дихлорметан (2×10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) с последующим промыванием насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество (50 мг) очищали с помощью препаративной ТСХ с получением INT-96 (5 мг, 6%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 482,1.

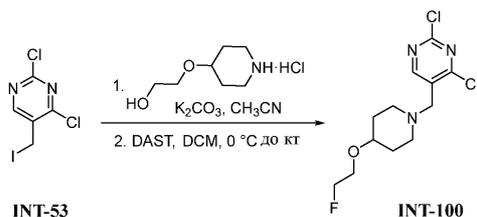


Синтез 2,4-дихлор-5-((4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил)метил)пиримидина (INT-99).

К перемешиваемой суспензии K_2CO_3 (539,0 мг, 3,9 ммоль) и INT-53 (750 мг, 2,6 ммоль) в CH_3CN (25,0 мл) добавляли 4-(2-метоксиэтокси)пиперидина гидрохлорид (250,0 мг, 1,3 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением INT-99 (152,0 мг, 36,5%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 3,62-3,53 (m, 6H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H).

MS m/z (M+H): 320,1.



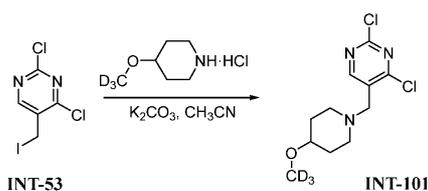
Синтез 2,4-дихлор-5-((4-(2-фторэтоксипиперидин-1-ил)метил)пиримидина (INT-100).

К перемешиваемой суспензии K_2CO_3 (602,0 мг, 4,4 ммоль) и INT-53 (1,6 г, 5,5 ммоль) в CH_3CN (25,0 мл) добавляли 2-(пиперидин-4-илокси)этанола гидрохлорид (604,0 мг, 2,2 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2-((1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)этан-1-ола (304,0 мг, 45%) в виде бесцветной жидкости.

MS m/z (M+H): 302,1.

К перемешиваемому раствору 2-((1-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)этан-1-ола (304,0 мг, 1,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (8,0 мл) добавляли DAST (322,0 мг, 2,0 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением INT-100 (70,0 мг, 23%) в виде бесцветной жидкости.

MS m/z (M+H): 308,2.

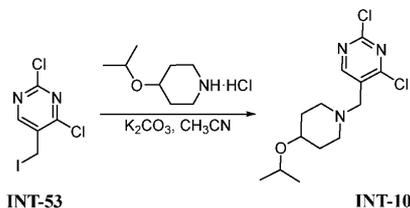


Синтез 2,4-дихлор-5-((4-(метокси-d3)пиперидин-1-ил)метил)пиримидина (INT-101).

К перемешиваемой суспензии K_2CO_3 (539,0 мг, 3,9 ммоль) и INT-53 (750 мг, 2,6 ммоль) в CH_3CN (25,0 мл) добавляли 4-(метокси-d₃)пиперидина гидрохлорид (250,0 мг, 1,3 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением INT-101 (167,0 мг, 46%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,65 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H).

MS m/z (M+H): 279,1.

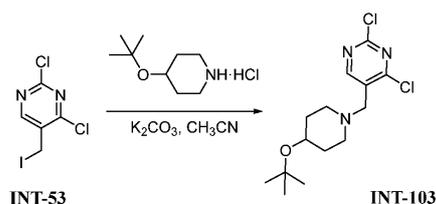


Синтез 2,4-дихлор-5-((4-изопропокси)пиперидин-1-ил)метил)пиримидина (INT-102).

К перемешиваемой суспензии K_2CO_3 (1,45 г, 10,5 ммоль) и INT-53 (2,0 г, 6,9 ммоль) в CH_3CN (50 мл) добавляли 4-изопропокси-пиперидина гидрохлорид (623 мг, 3,5 ммоль) при 0°C порциями. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением INT-102 (547 мг, 51,5%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,14 (d, J=4,0 Гц, 6H).

MS m/z (M+H): 304,2.

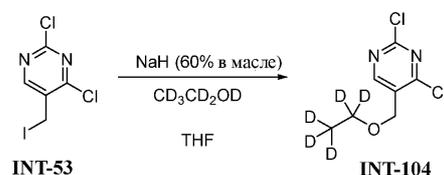


Синтез 5-((4-(трет-бутокси)пиперидин-1-ил)метил)-2,4-дихлорпиримидина (INT-103).

К перемешиваемой суспензии K_2CO_3 (478,0 мг, 3,5 ммоль) и INT-53 (500,0 мг, 1,7 ммоль) в CH_3CN (15,0 мл) добавляли 4-трет-бутоксипиперидина гидрохлорид (200,0 мг, 1,0 ммоль) при $0^\circ C$. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением INT-103 (168 мг, 53%) в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,67 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

MS m/z (M+H): 318,0.



Синтез 2,4-дихлор-5-((этокси- d_5)метил)пиримидина (INT-104).

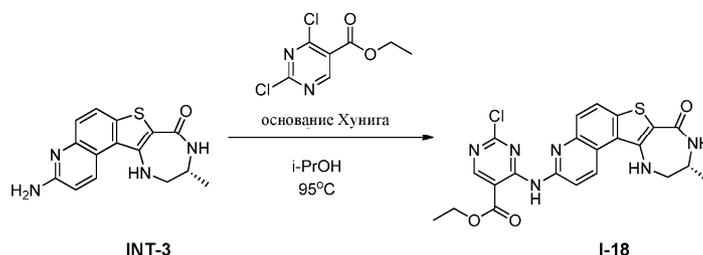
Этан-1-олат- d_5 натрия (0,969 ммоль) в 3,0 мл THF получали следующим образом. К суспензии гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 44,3 мг, 1,108 ммоль) в THF (3,0 мл) при $0^\circ C$ добавляли этан-1,1,2,2,2- d_5 -1-ол- d (0,057 мл, 0,969 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин.

Первую порцию этан-1-олат- d_5 натрия в THF (3,0 мл; 0,969 ммоль) получали согласно указанной выше процедуре и охлаждали до $0^\circ C$. К охлажденному раствору этан-1-олат- d_5 натрия в THF добавляли раствор INT-53 (400 мг, 1,385 ммоль) в THF (3,0 мл). Через 2 ч вторую порцию этан-1-олат- d_5 натрия в THF (3,0 мл; 0,969 ммоль) получали по указанной выше процедуре, охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли к реакционной смеси. Через 14 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (5,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя градиентом 5-20% $EtOAc$ -гептан, с получением INT-104 (99 мг, 34% выход) в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,76 (s, 1H), 4,53 (s, 2H).

MS m/z (M+H): 212,1.

Пример 1.



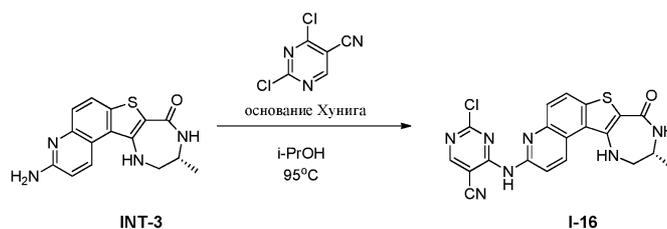
Синтез (R)-этил-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (I-18).

В 20 мл виале (R)-3-амино-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (INT-3) (0,095 г, 0,318 ммоль), этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат (0,084 г, 0,382 ммоль) и основание Хунига (0,111 мл, 0,637 ммоль) добавляли к 5 мл *i*-PrOH. Виалу герметизировали и суспензию нагревали до $95^\circ C$ в течение 24 ч. После определения завершения реакционную смесь охлаждали и образовался осадок. Добавляли 5 мл этилового эфира, виалу недолго обрабатывали ультразвуком и продукт выделяли путем фильтрования с получением соединения I-18 (0,112 г, 0,232 ммоль, 72,8% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,35 (t, J=7 Гц, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,39 (q, J=7 Гц, 2H), 7,08 (br s, 1H), 7,81 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,27 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,99 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 483,29.

Пример 2.



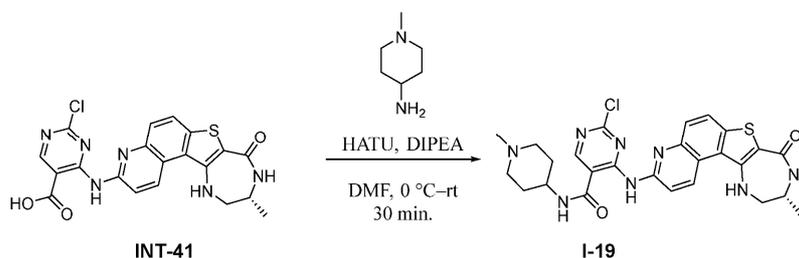
Синтез (R)-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (I-16).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-18, с использованием 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонитрила вместо этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата, с получением соединения I-16 (13 мг, 11% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,17 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 3,40-3,44 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,81 (br s, 1H), 9,20 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 11,14 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 436,27.

Пример 3.



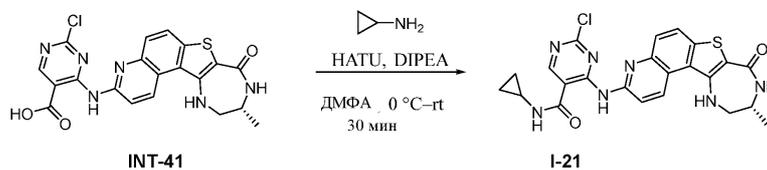
Синтез (R)-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамида (I-19).

В 4-драмовой виале ДМФА (0,5 мл) добавляли к смеси (R)-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (INT-41) (10 мг, 0,022 ммоль) и HATU (9,19 мг, 0,024 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C с использованием охлаждающей бани лед-метанол. Затем предварительно смешанные 1-метилпиперидин-4-амин (2,51 мг, 0,022 ммоль) и DIPEA (0,012 мл, 0,066 ммоль) в 0,5 мл ДМФА (0,5 мл) медленно добавляли к указанной выше смеси и реакционную смесь перемешивали, нагревая до комнатной температуры в течение 30 мин. После завершения реакции неочищенную смесь очищали на препаративной ВЭЖХ с использованием ацетонитрила/Н₂O (01%TFA) с получением соединения I-19 (4 мг, 7,26 мкмоль, 33,0% выход) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,20-9,04 (m, 3H), 8,38-8,09 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,13 (brs, 1H), 3,52-3,36 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,73 (m, 3H), 2,17-1,71 (m, 4H), 1,17 (d, 3H).

MS m/z: 514,9 (M-36⁺).

Пример 4.

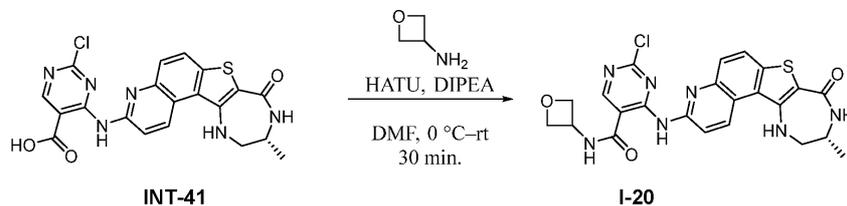


Синтез (R)-2-хлор-N-циклопропил-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (I-21).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-19 с использованием циклопропиламина вместо 1-метилпиперидин-4-амина, с получением соединения I-21 в виде твердого вещества.

MS m/z: 457,9 (M-36).

Пример 5.

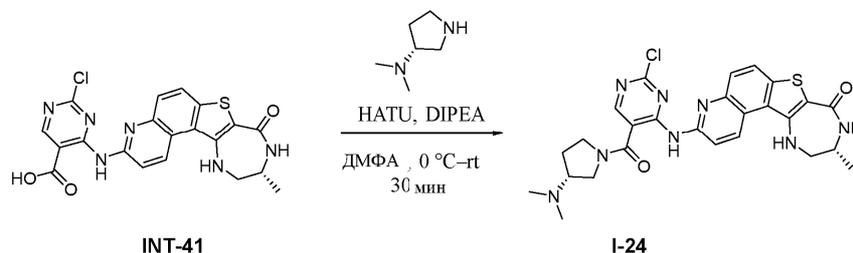


Синтез (R)-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)-N-(оксетан-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (I-20).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-19 с использованием оксетан-3-амина вместо 1-метилпиперидин-4-амина, с получением соединения I-20, выделенного в виде твердого вещества.

MS m/z: 473,9 (M-36).

Пример 6.



INT-41

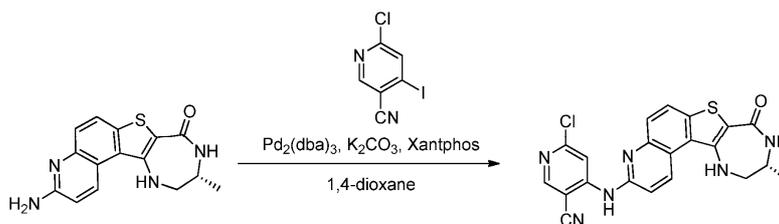
I-24

Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-24).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-19 с использованием (R)-N,N-диметилпирролидин-3-амина вместо 1-метилпиперидин-4-амина, с получением соединения I-24, выделенного в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,90 (brs, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (brt, 1H), 4,07-3,30 (m, 5H, частично перекрывался с водой), 2,87 (brs, 6H), 2,49-2,15 (m, 2H, частично слитый с пиком растворителя), 1,17 (d, 3H).

Пример 7.



INT-3

I-25

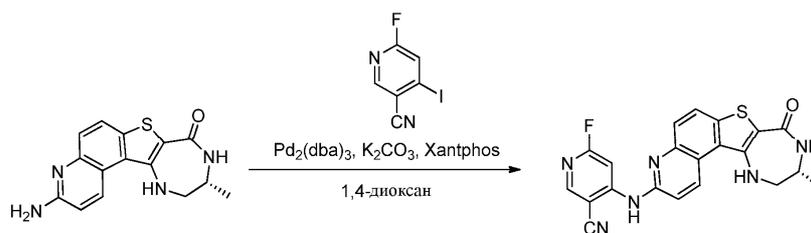
Синтез (R)-6-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинитрила (I-25).

К раствору (R)-3-амино-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-3) (60 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) 6-хлор-4-йодникотинитрил (63,8 мг, 0,2 ммоль) и карбонат калия (55,6 мг, 0,4 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин с последующим добавлением Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль) и Xantphos (19,2 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 8 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (7,0 мл), что привело к образованию твердого осадка. Твердые вещества фильтровали и сушили на воздухе, затем кристаллизовали из диметилсульфоксида/воды с получением соединения I-25 (40 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,59 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,64 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,13 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,1 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 435,2.

Пример 8.



INT-3

I-27

Синтез (R)-6-фтор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинитрила (I-27).

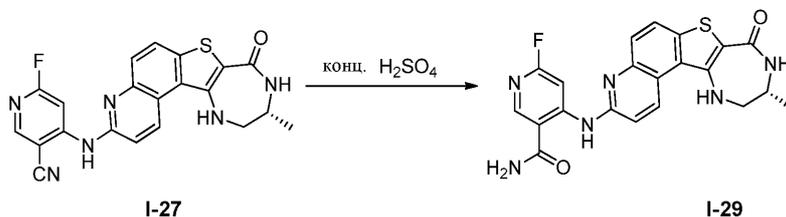
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-25, заменяя 6-фтор-4-йодникотинитрилом 6-хлор-4-йодникотинитрил, с получением соединения I-27 (40 мг, 28%), выде-

ленного в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,55 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,67 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,14 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 10,1 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 419,3.

Пример 9.



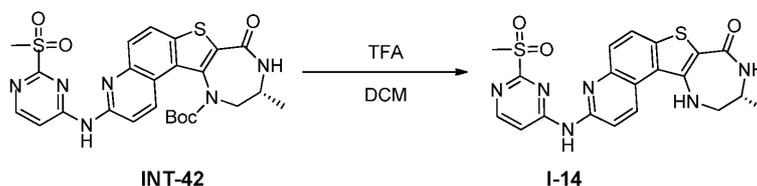
Синтез (R)-6-фтор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинамида (I-29).

(R)-6-Фтор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинитрил (I-27) (30 мг, 0,1 ммоль) обрабатывали конц. H_2SO_4 (0,5 мл) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (1,0 мл), после чего образовались твердые вещества. Полученные твердые вещества фильтровали и сушили на воздухе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и нагревали до 80°C затем фильтровали с удалением нерастворенных частиц. К фильтрату добавляли воду (1,0 мл). Образованные твердые вещества фильтровали и сушили на воздухе с получением соединения I-29 (6,0 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 3,44 (br s, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,28 (d, $J=6,7$ Гц), 7,85 (brs, 1H), 7,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,02 (brs, 1H), 8,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,11 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 12,08 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 437,2.

Пример 10.



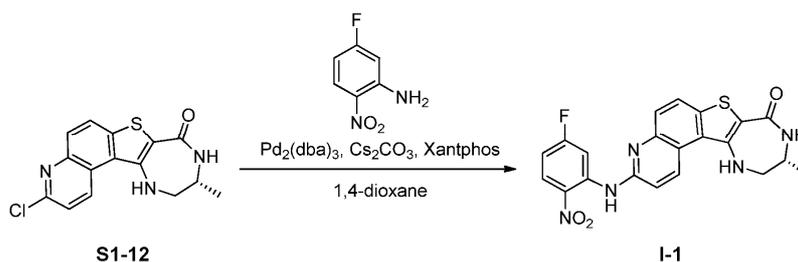
Синтез (R)-10-метил-3-((2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-14).

К раствору (R)-трет-бутил-10-метил-3-((2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-8-оксо-10,11-дигидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-12(9H)-карбоксилата (INT-42) (15,0 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) трифторуксусную кислоту (2,0 мл) добавляли при 0°C . Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и азеотропировали хлороформом (2×10 мл). Полученный остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения I-14 (6,0 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,59 (br s, 1H), 7,02 (br s, 1H), 7,88 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,93 (brs, 1H), 8,03 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,45 (brs, 1H), 8,09 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 9,15 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 11,19 (brs, 1H).

MS m/z: 455,3 (M+H).

Пример 11.



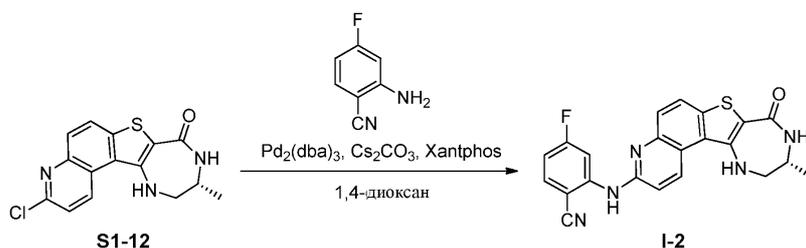
Синтез (R)-3-((5-фтор-2-нитрофенил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-1).

(R)-3-Хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12) (120 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали 5-фтор-2-нитроанилином (70 мг, 0,4 ммоль). Полученный раствор недолго дегазировали путем применения вакуума и затем продували азотом. Добавляли карбонат цезия (246 мг, 0,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (17 мг, 0,01 ммоль) и Xantphos (43 мг, 0,07 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали, как описано выше. Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения I-1 (16 мг, 10%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (br s, 2H), 3,58 (br s, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,47 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,24 (dd, J=6,1, 9,2 Гц, 1H), 8,73 (dd, J=2,6, 12,1 Гц, 1H), 9,07 (d, J=9,1 Гц, 1H), 10,26 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 438,22 (M+H).

Пример 12.



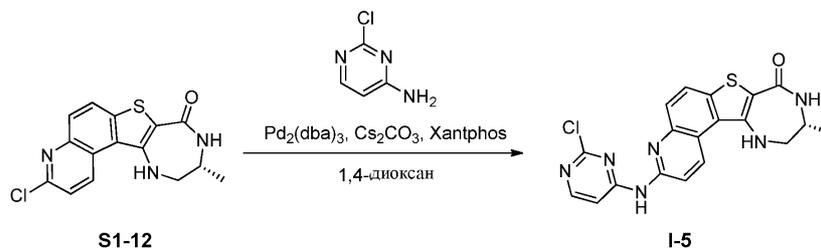
Синтез (R)-4-фтор-2-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)бензонитрила (I-2).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 2-амино-4-фторбензонитрилом 5-фтор-2-нитроанилин, с получением соединения I-2, полученного в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,57-3,59 (m, 1H), 6,97 (t, J=5 Гц, 1H), 7,03 (dt, J=2,5, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=9 Гц, 1H), 7,70 (d, J=9 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=6,4, 8,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=2,5, 12 Гц, 1H), 9,03 (d, J=9 Гц, 1H), 9,61 (s, 1H).

MS m/z: 418,1 (M+H).

Пример 13.



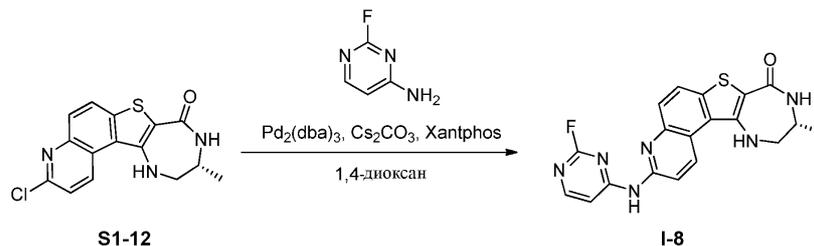
Синтез (R)-3-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-5).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 2-хлорпиримидин-4-амином 5-фтор-2-нитроанилин, с получением соединения I-5, полученного в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (brs, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 7,07 (d, J=5 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=9 Гц, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,33 (br s, 1H), 8,45 (d, J=6 Гц, 1H), 9,15 (d, J=9,2 Гц, 1H), 10,99 (s, 1H).

MS m/z: 411,1 (M+H).

Пример 14.



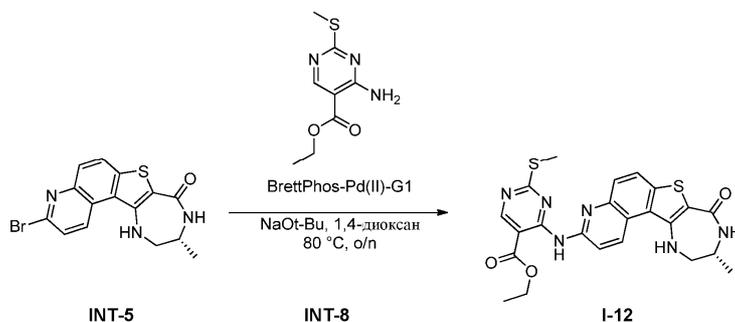
Синтез (R)-3-((2-фторпиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-8).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 2-фторпиримидин-4-амином 5-фтор-2-нитроанилин. Нагревание осуществляли традиционным образом при 90°C в течение 16 ч (а не с использованием микроволнового излучения) с получением соединения I-8 (8 мг, 11% выход), полученного в виде беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 7,05 (brs, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (brs, 1H), 8,46 (d, J=4,7 Гц, 1H), 9,15 (d, J=9,2 Гц, 1H), 10,98 (s, 1H).

MS m/z: 395,32 (M+H).

Пример 15.



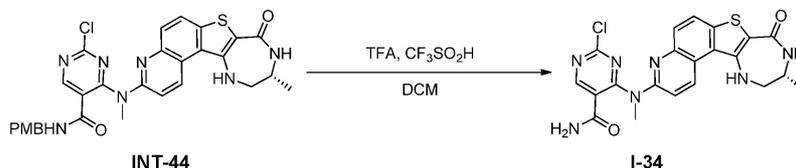
Синтез (R)-этил-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (I-12).

В 15 мл виале 1,4-диоксан добавляли к (R)-3-бром-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-ону (INT-5) (10 мг, 0,028 ммоль) и этил-4-амино-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилату (INT-8) (8,83 мг, 0,041 ммоль) с последующим добавлением NaOt-Bu (7,96 мг, 0,083 ммоль) и предкатализатора BrettPhos-G1 (4,00 мг, 0,552 мкмоль). Полученную гетерогенную смесь продували аргоном в течение 3 мин и нагревали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием смеси ацетонитрил/Н₂O (0,1%TFA) с получением соединения I-12 (6 мг, 0,012 ммоль, 43,9% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,01 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,10 (br.s, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,18 (t, 3H).

MS m/z: 494,9 (M+H).

Пример 16.



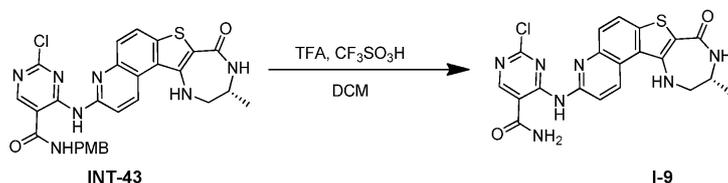
Синтез (R)-2-хлор-4-(метил(10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (I-34).

К перемешиваемому раствору (R)-2-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-(метил(10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (INT-44) (60 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 0,1 ммоль) и трифторметансульфовую кислоту (153,12 мг, 1,0 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и образованные твердые вещества фильтровали и промывали водой затем сушили под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением соединения I-34 (6,0 мг, 12%) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 7,09 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,76 (brs, 1H), 7,84 (d, J=9,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,26 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 9,10 (d, J=9,9 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 468,4.

Пример 17.



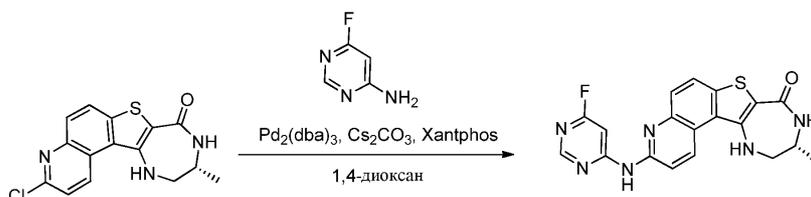
Синтез (R)-2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид (I-9).

К перемешиваемому раствору (R)-2-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид (INT-43) (20 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и трифторметансульфовую кислоту (0,03 мл, 0,3 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и образованные твердые вещества фильтровали, промывали с дихлорметаном и сушили. Полученный порошок очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя 5% MeOH в дихлорметане, с получением соединения I-9 (11 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,82 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,07-8,09 (m, 2H), 8,51 (br s, 1H), 8,61 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,26 (d, J=9,5 Гц, 1H), 12,11 (br s, 1H).

MS m/z: 454,3 (M+H).

Пример 18.



S1-12

I-11

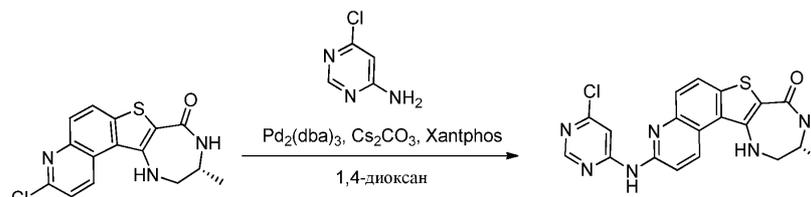
Синтез (R)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-11).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 6-фторпиримидин-4-амином 5-фтор-2-нитроанилин. Нагревание осуществляли традиционным образом при 100°C в течение 16 ч (а не с использованием микроволнового излучения) с получением соединения I-11 в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,59-3,60 (m, 1H), 6,99 (t, J=5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J=9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,06 (d, J=9 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,59 (d, J=2 Гц, 1H), 9,10 (d, J=9 Гц, 1H), 10,93 (s, 1H).

MS m/z: 395,1 (M+H).

Пример 19.



S1-12

I-7

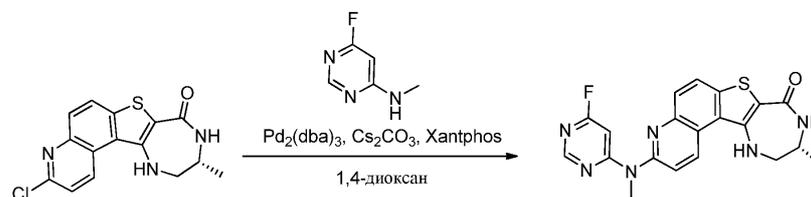
Синтез (R)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-7).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 6-хлорпиримидин-4-амином 5-фтор-2-нитроанилин. Нагревание осуществляли традиционным образом при 100°C в течение 16 ч (а не с использованием микроволнового излучения), с получением соединения I-7 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,47 (br s, 2H), 3,58 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1), 9,11 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,88 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 411,3.

Пример 20.



S1-12

I-38

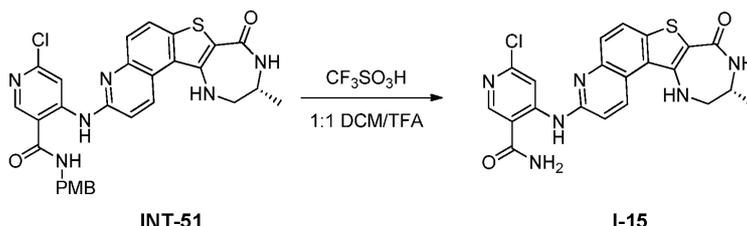
Синтез (R)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)(метил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-38).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя 6-фтор-N-метилпиримидин-4-амином 5-фтор-2-нитроанилин. Нагревание осуществляли традиционным образом при 90°C в течение 16 ч (а не с использованием микроволнового излучения), с получением соединения I-38 в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,59-3,60 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,2 Гц, 1H), 9,18 (d, J=9,1 Гц, 1H).

MS m/z: 409,3 (M+H).

Пример 21.



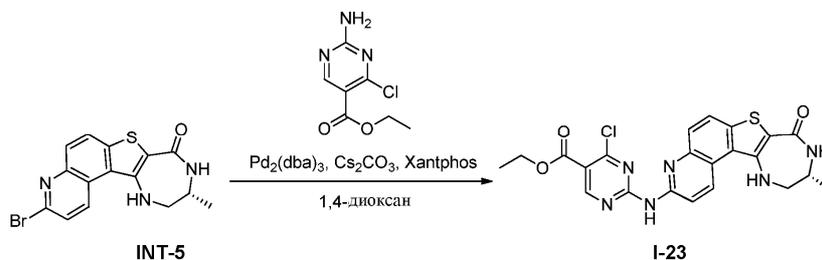
Синтез (R)-6-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинамида (I-15).

К перемешиваемому раствору (R)-6-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)никотинамида (INT-51) (20 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметантрифторуксусной кислоте (2 мл, 1:1 соотношение) добавляли трифторметансульфовую кислоту (52 мг, 0,34 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и насыщенный водный раствор NaHCO₃ (3 мл) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 20 мин. Образовавшееся твердое вещество фильтровали и промывали водой и неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения I-15 (8 мг, 61 выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,20 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,58 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,04 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=9 Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,08 (d, J=9 Гц, 2H), 8,48 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,10 (d, J=9,3 Гц, 1H), 9,27 (s, 1H), 11,97 (s, 1H).

MS m/z: 453,28 (M+H).

Пример 22.



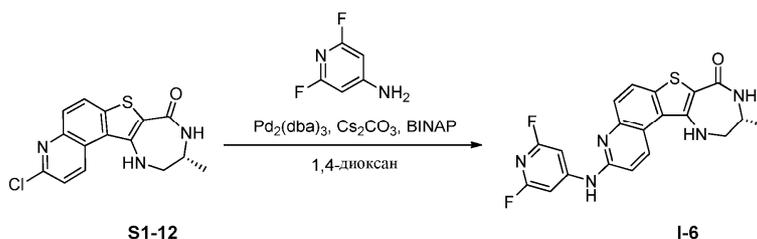
Синтез (R)-этил-4-хлор-2-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (I-23).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-1, заменяя этил-2-амино-4-хлор-пиримидин-5-карбоксилатом 5-фтор-2-нитроанилин и (R)-3-бром-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-5) (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12). Указанное в заголовке соединение I-23 получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,32 (t, J=7,0 Гц, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,32 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 7,07 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,19 (d, J=9,3 Гц, 1H), 11,2 (br s, 1H).

MS m/z (M+H): 483,1.

Пример 23.



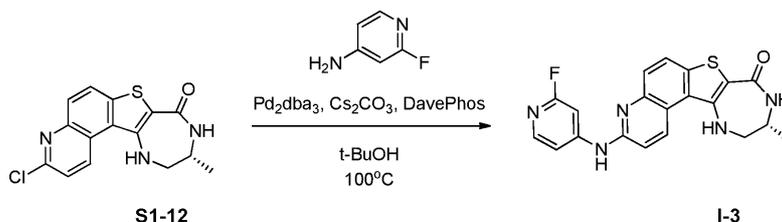
Синтез (R)-3-((2,6-дифторпиридин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-6).

Раствор (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S1-12) (50 мг, 0,16 ммоль), 2,6-дифторпиридин-4-амина (40,9 мг, 0,3 ммоль) и карбоната цезия (154 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. BINAP (9,8 мг, 0,02 ммоль) и добавляли Pd₂(dba)₃ (14,4 мг, 0,02 ммоль), раствор снова дегазировали аргоном в течение 5 мин и затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш, 10% метанол в дихлорметане в качестве элюента) с последующим концентрированием соответствующих фракций и дополнительной очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения I-6 (7 мг, 10% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,59 (d, J=4 Гц, 1H), 6,98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=9 Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,87 (d, J=9 Гц, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 9,09 (d, J=9 Гц, 1H), 10,51 (s, 1H).

MS m/z: 412,1 (M+H).

Пример 24.



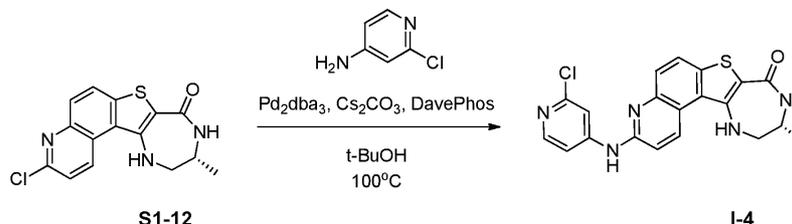
Синтез (R)-3-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-3).

В 10 мл микроволновой виале Pd₂(dba)₃ (21,61 мг, 0,024 ммоль), карбонат цезия (77 мг, 0,236 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (DavePhos, 18,58 мг, 0,047 ммоль), 4-амино-2-фторпиридин (8,82 мг, 0,079 ммоль) и (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12) (25 мг, 0,079 ммоль) растворяли в 0,5 мл сухого t-BuOH. Реакционную смесь помещали под вакуум, затем снова наполняли азотом. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи, затем охлаждали, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток повторно растворяли в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с 95%-5% H₂O (содержащей 0,5% TFA об./об.)/ацетонитрил с получением соединения I-3 (0,004 г, 7,8 мкмоль, 10,0% выход).

MS m/z: 393,6 (M+H), 391,7 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 6,94 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (m, 4H), 9,02 (d, 1H), 10,21 (s, 1H).

Пример 25.



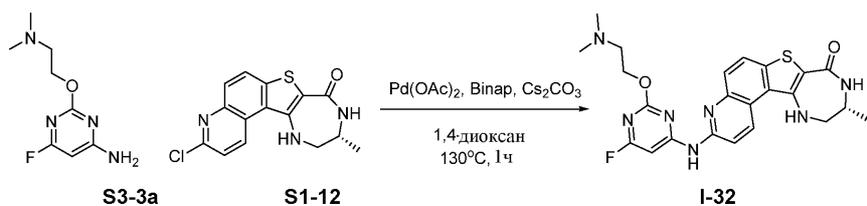
Синтез (R)-3-((2-хлорпиридин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино-[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-4).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-3, заменяя 4-амино-2-хлорпиридин 4-амино-2-фторпиридин, с получением соединения I-4 (0,003 г, 5,7 мкмоль, 7,3% выход).

MS m/z: 409,7 (M+H), 407,8 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 3,38 (br s, 2H), 3,55 (m, 1H), 6,95 (br s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H).

Пример 26.



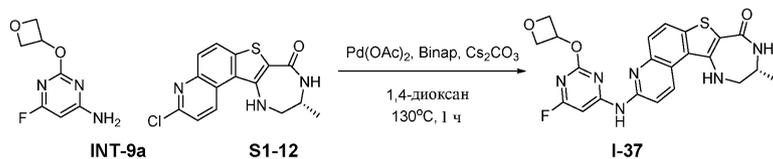
Синтез (R)-3-((2-(2-(диметиламино)этокс)-6-фторпиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-32).

В 5 мл микроволновой виае (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12) (0,04 г, 0,126 ммоль), BINAP (7,84 мг, 0,013 ммоль), Pd(OAc)₂ (8,48 мг, 0,013 ммоль), карбонат цезия (0,082 г, 0,252 ммоль) и 2-(2-(диметиламино)этокс)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3a) (0,028 г, 0,138 ммоль) суспендировали в 3 мл 1,4-диоксана. Реакционную смесь помещали под вакуум, обрабатывали ультразвуком, затем снова наполняли азотом. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе Biotage Explorer при 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток повторно растворяли в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с 95%-5% H₂O (содержащей 0,5% TFA об./об.) / ацетонитрил с получением соединения I-32 (0,017 г, 0,035 ммоль, 28,0% выход).

MS m/z: 466,1 (M+H), 463,8 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,43 (m, 2H), 3,59 (m, 3H), 4,67 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 9,89 (brs, 1H), 10,93 (s, 1H).

Пример 27.

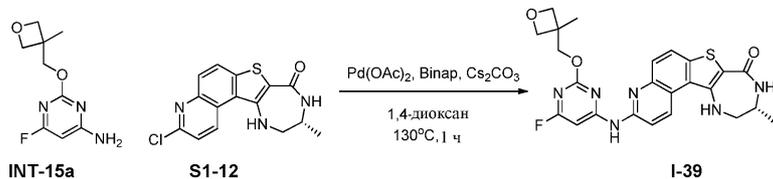


Синтез (R)-3-((6-фтор-2-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-37).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 6-фтор-2-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-амином (INT-9a) 2-(2-(диметиламино)этокс)-6-фторпиримидин-4-амин, с получением соединения I-37 (0,0033 г, 7,07 мкмоль, 5,6% выход).

MS m/z: 467,1 (M+H), 464,6 (M-H).

Пример 28.



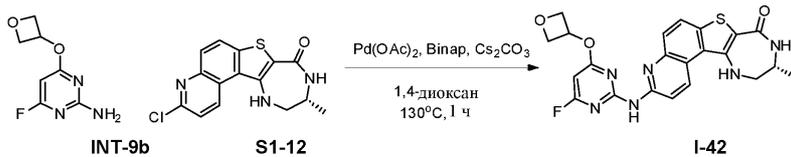
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-39).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 6-фтор-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-4-амином (INT-15a) 2-(2-(диметиламино)этокс)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3a), с получением соединения I-39 (0,01 г, 0,02 ммоль, 12,9% выход).

MS m/z: 495,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,55 (m, 3H), 4,33 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,51 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,12 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Пример 29.



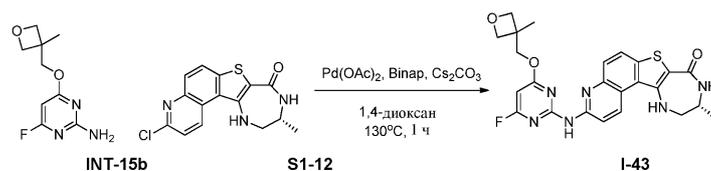
Синтез (R)-3-((4-фтор-6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-42).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 4-фтор-6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-2-амином (INT-9b) 2-(2-(диметиламино)этокс)-6-фторпиримидин-4-амин (S3-3a). Это привело к получению соединения I-42 (0,02 г, 0,04 ммоль, 26,7% выход).

MS m/z: 467,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,20 (d, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,97 (m, 2H),

5,67 (m, 1H), 6,28 (sm 1H), 7,08 (brs, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).
Пример 30.



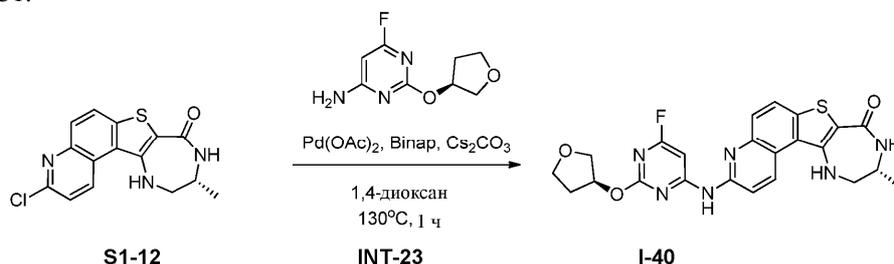
Синтез (R)-3-((4-фтор-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-43).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 4-фтор-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-2-амином (INT-15b) 2-(2-(диметиламино)этоксид)-6-фторпиримидин-4-амином. Это привело к получению соединения I-43 (0,01 г, 0,02 ммоль, 13,8% выход).

MS m/z: 495,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,52 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Пример 31.



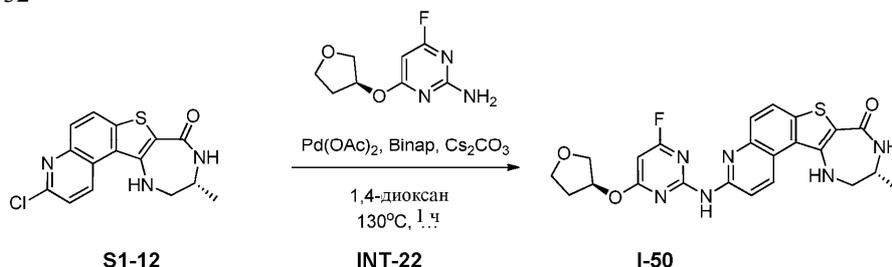
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-40).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя (S)-6-фтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-амином (INT-23) 2-(2-(диметиламино)этоксид)-6-фторпиримидин-4-амином, с получением соединения I-40 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,82 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,47 (t, 1H), 3,95-3,78 (m, 4H), 3,78-3,30 (m, 4H), 2,27-2,01 (m, 2H), 1,17 (d, 3H).

MS m/z: 480,8 (M+H).

Пример 32



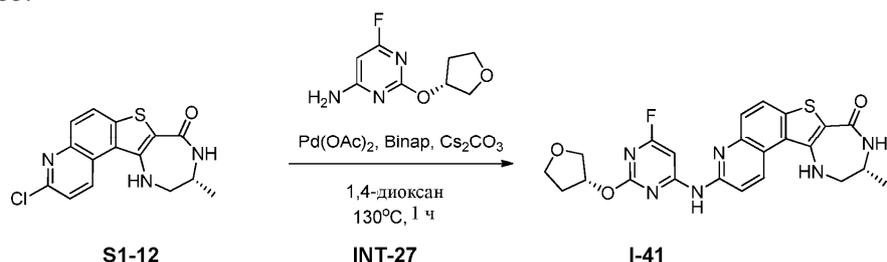
Синтез (R)-3-((4-фтор-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-50).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя (S)-4-фтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-амином (INT-22) 2-(2-(диметиламино)этоксид)-6-фторпиримидин-4-амином, с получением соединения I-50 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,61 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,01-3,83 (m, 4H), 3,60-3,45 (m, 3H), 2,48-2,01 (m, 2H), 1,18 (d, 3H).

MS m/z: 480,8 (M+H).

Пример 33.



Синтез (R)-3-((6-фтор-2-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-

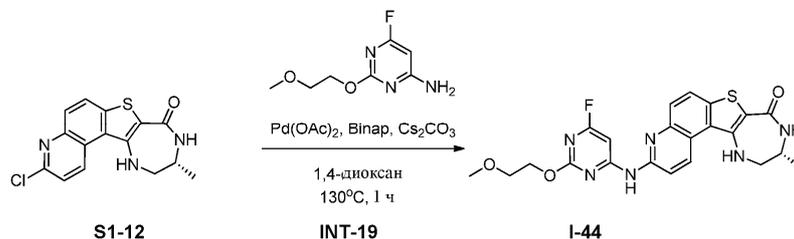
9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хиолин-8-она (I-41).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя (R)-6-фтор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-амином (INT-27) 2-(2-(диметиламино)этокси)-6-фторпиримидин-4-амином, с получением соединения I-41 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,83 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,65 (brs, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,48 (t, 1H), 3,95-3,82 (m, 4H), 3,51 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,30-2,06 (m, 2H), 1,17 (d, 3H).

MS m/z: 481,0 (M+H).

Пример 34.



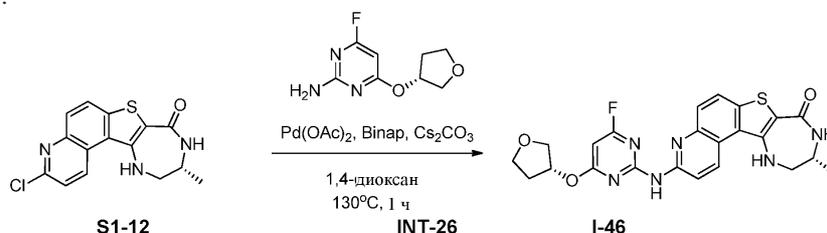
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хиолин-8-она (I-44).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 6-фтор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амином (INT-19) 2-(2-(диметиламино)этокси)-6-фторпиримидин-4-амином, с получением соединения I-44 (18 мг, 0,038 ммоль, 27,2% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,82 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,01 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

MS m/z: 469,0 (M+H).

Пример 35.



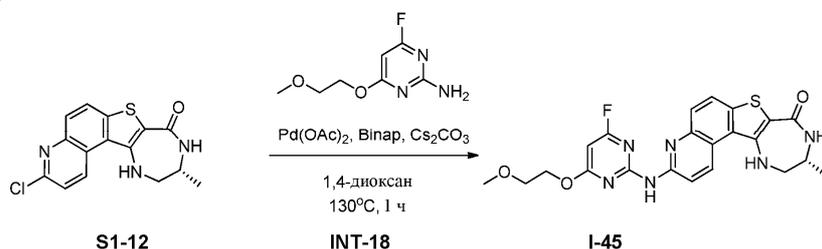
Синтез (R)-3-((4-фтор-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хиолин-8-она (I-46).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя (R)-4-фтор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-2-амином (INT-26) 2-(2-(диметиламино)этокси)-6-фторпиримидин-4-амином, с получением соединения I-46 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,61 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,57 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

MS m/z: 481,0 (M+H).

Пример 36.



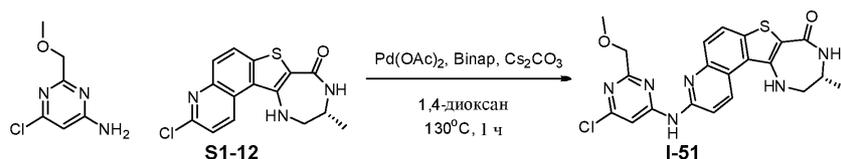
Синтез (R)-3-((4-фтор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хиолин-8-она (I-45).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 4-фтор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-2-амином (INT-18) 2-(2-(диметиламино)этокси)-6-фторпиримидин-4-амином, с получением соединения I-45 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,62 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,17 (d, 3H).

MS m/z: 469,0 (M+H).

Пример 37.



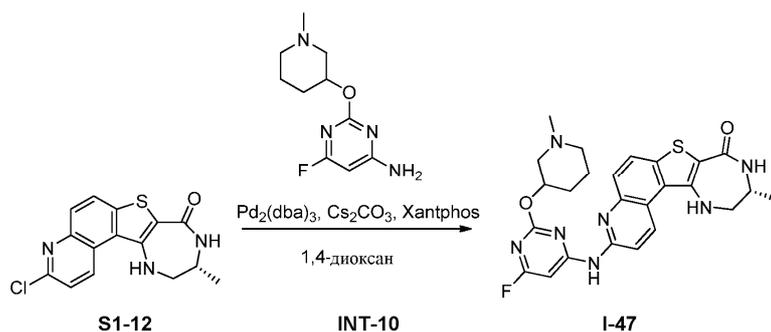
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-51).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-32, заменяя 6-хлор-2-(метоксиметил)пиримидин-4-амином 2-(2-(диметиламино)этокси)-6-фторпиримидин-4-амин. Это привело к получению соединения I-51 (0,025 г, 0,06 ммоль, 10,7% выход).

MS m/z: 454,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 7,05 (brs, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 9,12 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Пример 38.



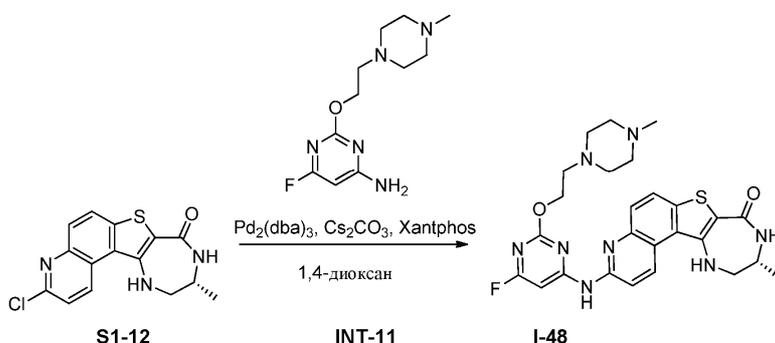
Синтез (10R)-3-((6-фтор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (1:1 смесь диастереомеров) (I-47).

Раствор (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S1-12) (150 мг, 0,47 ммоль) и (рац)-6-фтор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амина (INT-10) (128,1 мг, 0,56 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6,0 мл) недолго дегазировали путем применения вакуума и затем продували азотом трижды. К указанному выше раствору добавляли карбонат цезия (461,3 мг, 1,41 ммоль), Pd₂(dba)₃ (43,2 мг, 0,05 ммоль) и Xantphos (27,3 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре и указанный раствор дегазировали снова в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, после чего образовались твердые вещества. Полученные твердые вещества промывали водой, диэтиловым эфиром и ацетоном, с получением соединения I-47 (30 мг, 12%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,19 (s, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,88 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,69 (s, br, 1H), 7,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H), 9,10 (d, J=9,1 Гц, 1H), 10,76 (s, br, 1H).

MS m/z (M+H): 508,3.

Пример 39.



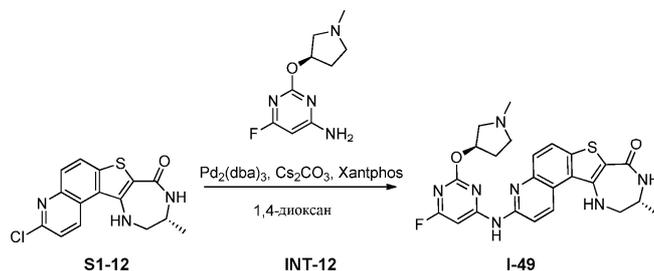
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-48).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-47, заменяя 6-фтор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амином (INT-11) (рац)-6-фтор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амин (INT-10), с получением соединения I-48 в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1,18 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,29 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,68 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,58 (brs, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 9,12 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 10,39 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 537,2.

Пример 40.



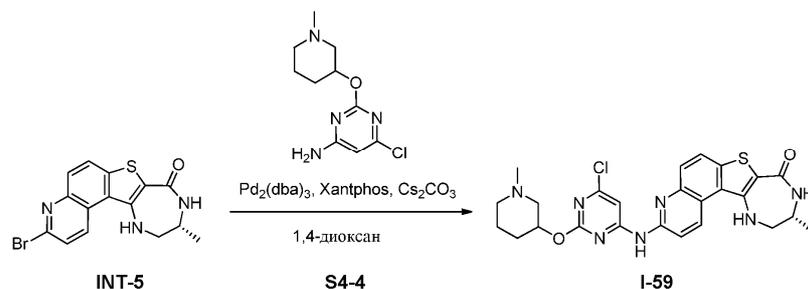
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-((R)-1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она.

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-47, заменяя (R)-6-фтор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амином (INT-12) (рац-6-фтор-2-[(1-метил-3-пиперидил)окси]пиримидин-4-амин (INT-10), с получением соединения I-49 (8,0 мг, 16%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1,19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 3H), 2,82-2,84 (m, 1H), 3,44 (br s, 2H), 3,59 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 6,99 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 8,01 (brs, 1H), 8,05 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 9,13 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 10,75 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 494,5.

Пример 41.



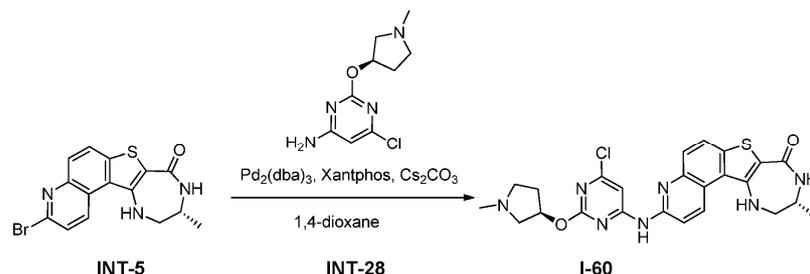
Синтез (10R)-3-((6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (1:1 смесь диастереомеров) (I-59).

Раствор (R)-3-бром-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-5) (100 мг, 0,3 ммоль) и (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амин (S4-4) (67 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,0 мл) недолго дегазировали путем применения вакуума и затем продували азотом трижды. К указанному выше раствору добавляли карбонат цезия (269,8 мг, 0,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25,3 мг, 0,03 ммоль) и Xantphos (15,9 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дополнительно дегазировали и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали, и образовалось твердое вещество. Полученной твердое вещество промывали водой, дихлорметаном и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения I-59 (13 мг, 9%) в виде красного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 3H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 5,57 (brs, 1H), 7,54 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,08 (d, $J=9,2$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 524,6.

Пример 42.



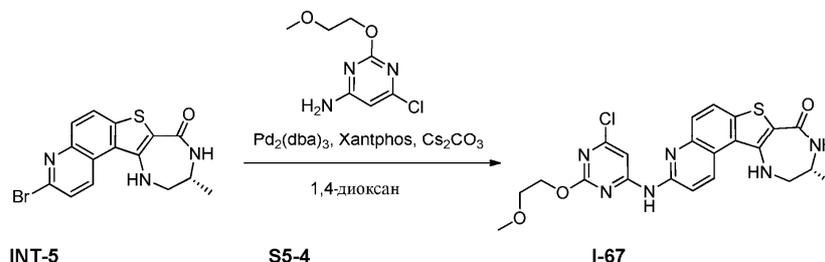
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-((R)-1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (I-60).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя (R)-6-хлор-2-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амином (INT-28) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-60 (10,0 мг, 7%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, J=6,5 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 3H), 2,83-2,87 (m, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,81(d, J=8,8 Гц, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 8,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 9,14 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,7 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 510,4.

Пример 43.



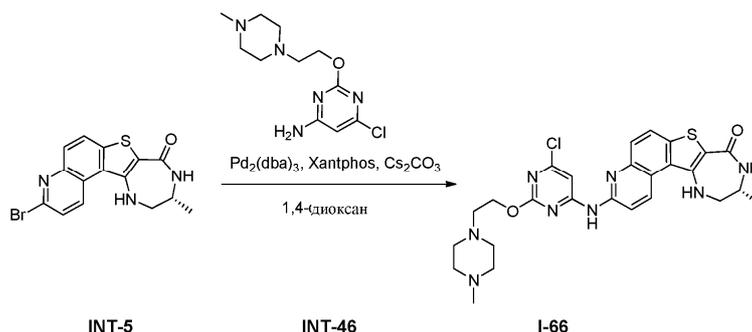
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-67).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя 2-хлор-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-амином (S5-4) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-67 (25 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 3,68 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,44 (t, J=4,4 Гц, 2H), 6,98 (brs, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,97-7,98 (m, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 9,14 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,73 (br s, 1H).

MS m/z (M+H): 485,4.

Пример 44.



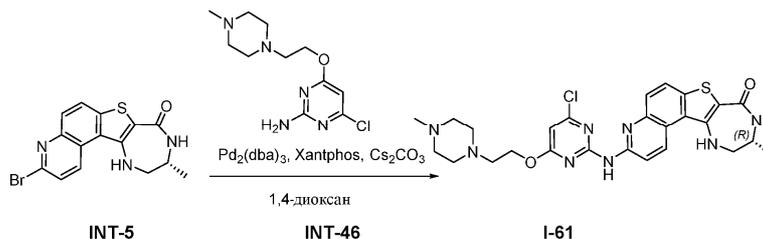
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-66).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя 6-хлор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амином (INT-29) 6-хлор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-66 (10 мг, 4,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,88 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 2,50 (brs, 4H), 2,67-2,70 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,41-4,43 (t, J=5,6 Гц, 2H), 7,80-7,91 (br m, 3H), 7,98 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 9,13 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,72 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 553,1.

Пример 45.



Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-61).

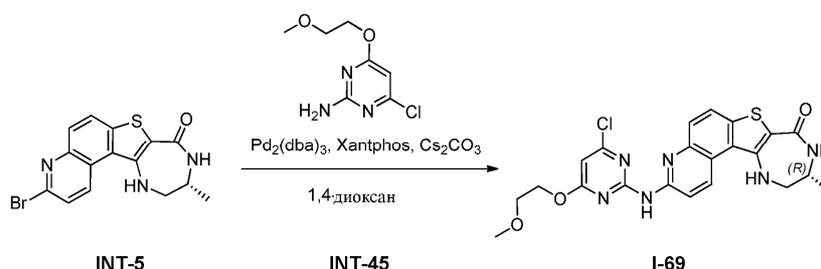
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя 6-хлор-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиримидин-4-амином (INT-46) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-

ил)окси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-61 (14 мг, 14,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,27 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,67-2,70 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,49-4,52 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 9,15 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 10,39 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 553,2.

Пример 46.



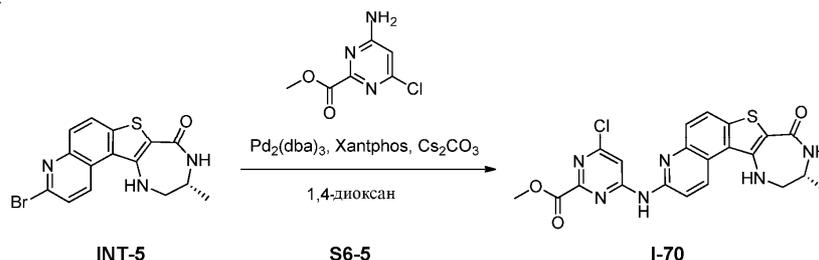
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(2-метоксиэтоксипиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-69).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя 4-хлор-6-(2-метоксиэтоксипиримидин-2-амином (INT-45) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)-пиримидин-4-амин, с получением соединения I-69 (8,0 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,59-3,60 (brm, 1H), 3,70 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,52 (t, $J=4,3$ Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 7,76 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,96 (br s, 1H), 8,03 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 9,15 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 10,41 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 485,1.

Пример 47.



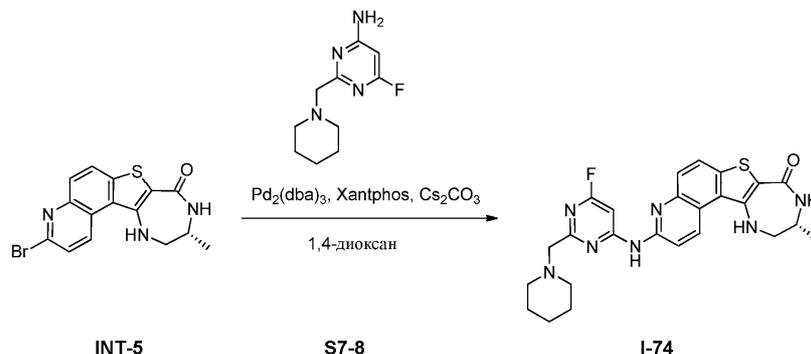
Синтез (R)-метил-4-хлор-6-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-карбоксилата (I-70).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя метил-4-амино-6-хлорпиримидин-2-карбоксилатом (S6-5) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-70 (10,0 мг, 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 3,45 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,98 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,87 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,98 (brs, 1H), 8,08 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,67 (br s, 1H), 9,14 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 11,23 (br s, 1H).

MS m/z (M+H): 469,0.

Пример 48.



Синтез (R)-3-((6-фтор-2-(пиперидин-1-илметил)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-74).

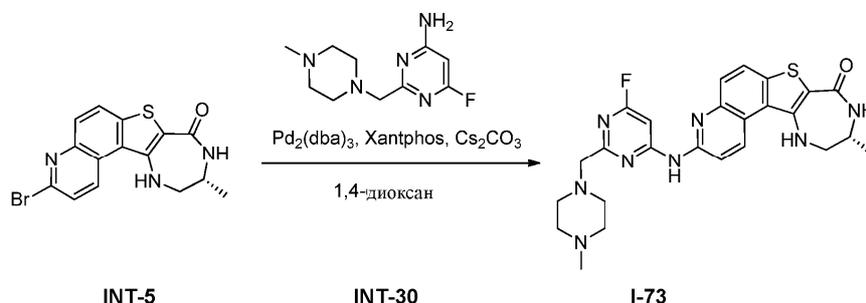
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя 6-фтор-2-(пиперидин-1-илметил)пиримидин-4-амином (S7-8) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-

ил)окси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-74 (44 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 2,45-2,48 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,71 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 2H), 9,08 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 10,89 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 492,4.

Пример 49.



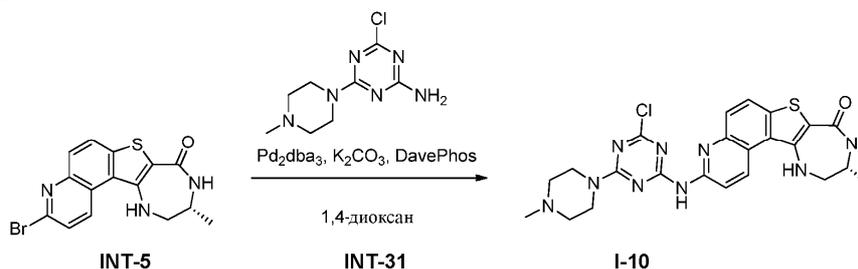
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (I-73).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-59, заменяя 6-фтор-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-4-амином (INT-30) (рац)-6-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)пиримидин-4-амин, с получением соединения I-73 (40 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 4H), 2,52-2,58 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,72 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 2H), 9,09 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 10,89 (br s, 1H).

MS m/z (M+H): 507,5.

Пример 50.

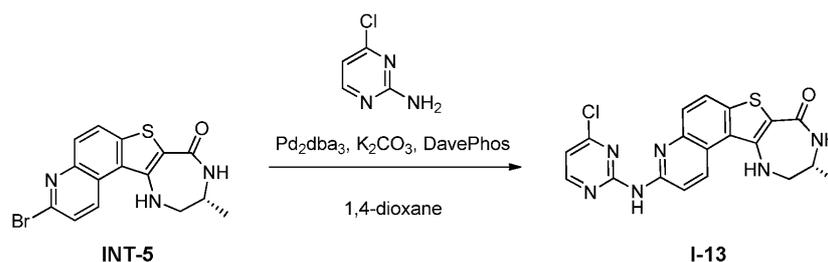


Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-10).

В 10 мл круглодонной колбе был (R)-3-бром-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (INT-31) (0,03 г, 0,083 ммоль), 4-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (0,019 г, 0,083 ммоль, для синтеза см. раздел "Синтез промежуточных соединений") и K_2CO_3 (0,034 г, 0,248 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) с получением желтой суспензии. К $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,58 мг, 8,28 мкмоль) добавляли 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (DavePhos 6,52 мг, 0,017 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, фильтровали через пробку из силикагеля и концентрировали. Полученный остаток повторно растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с 95-5% H_2O (содержащей 0,5% TFA об./об.)/ацетонитрил с получением соединения I-10 (0,0027 г, 5,29 мкмоль, 6,39% выход).

MS m/z: 510,1 (M+H), 507,7 (M-H).

Пример 51.

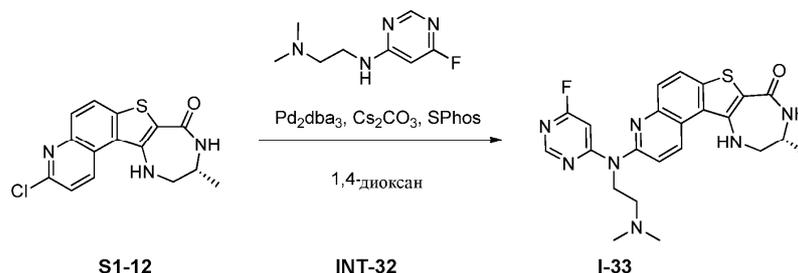


Синтез (R)-3-((4-хлорпиримидин-2-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-13).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-10, заменяя 4-хлорпиримидин-2-амином 4-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-амином, с получением соединения I-13 (0,0018 г, 4,38 мкмоль, 5,29% выход).

MS m/z: 410,2 (M+H).

Пример 52.

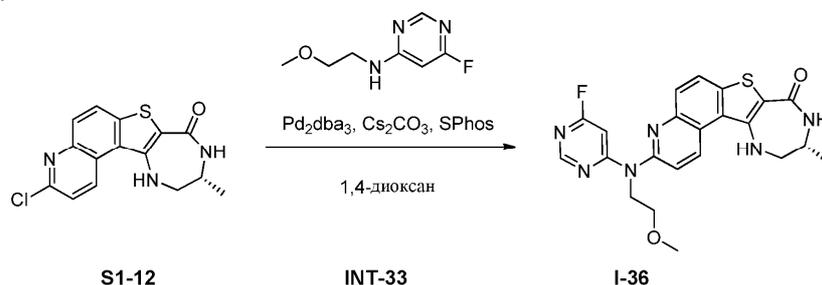


Синтез (R)-3-(((2-(диметиламино)этил)(6-фторпиримидин-4-ил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-33).

В 10 мл микроволновой виае Pd₂(dba)₃ (7,20 мг, 7,87 мкмоль), карбонат цезия (0,051 г, 0,157 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (SPhos, 7,34 мг, 0,016 ммоль), N¹-(6-фторпиримидин-4-ил)-N²,N²-димилэтан-1,2-диамин (INT-32) (0,017 г, 0,094 ммоль) и (R)-3-хлор-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (S1-12) (0,025 г, 0,079 ммоль) растворяли в 5 мл сухого 1,4-диоксана. Реакционную смесь помещали под вакуум, обрабатывали ультразвуком и снова наполняли азотом. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе Biotage Explorer при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток повторно растворяли в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с 95%-5% H₂O (содержащей 0,5% TFA об./об.)/ацетонитрил с получением соединения I-33 (0,0066 г, 0,014 ммоль, 18,02% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 2,99 (s, 6H), 3,48 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,58 (br s, 1H).

Пример 53.

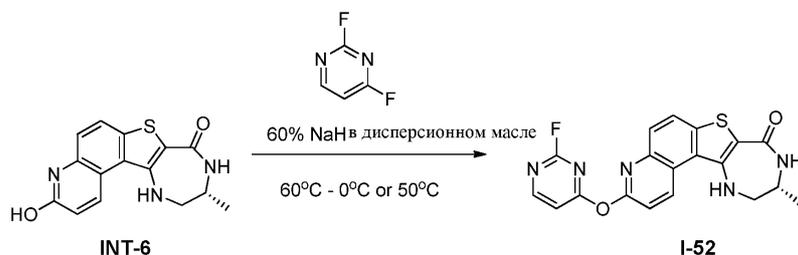


Синтез (R)-3-(((6-фторпиримидин-4-ил)(2-метоксиэтил)амино)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-36).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-33, заменяя 6-фтор-N-(2-метоксиэтил)пиримидин-4-амином (INT-33) N¹-(6-фторпиримидин-4-ил)-N²,N²-димилэтан-1,2-диамин, с получением соединения I-36 (0,0019 г, 4,20 мкмоль, 3,34% выход).

MS m/z: 453,0 (M+H), 450,8 (M-H).

Пример 54.



Синтез (R)-3-((2-(2-фторпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-52).

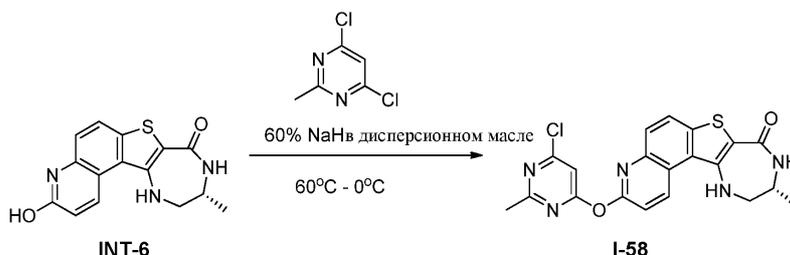
В 20 мл виае (R)-3-гидрокси-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (INT-6) (0,072 г, 0,241 ммоль) суспендировали в 3 мл сухого ДМФА. Гидрид натрия (60% по массе, в дисперсионном масле, 9,62 мг, 0,241 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C. Исходное вещество медленно переходило в раствор по мере высвобождения газа и цвет становился темно янтарным. Через 10 мин нагревания реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 2,4-дифторпиримидин (0,028 г, 0,241 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной темпе-

ратуре или нагревали до 50°C. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.) и выливали в воду. Реакционную смесь экстрагировали три раза с дихлорметаном и органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток повторно растворяли в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с 95%-5% H₂O (содержащей 0,5% TFA об./об.)/ацетонитрил, с получением соединения I-52 (0,036 г, 0,091 ммоль, 37,9% выход).

MS m/z: 395,9 (M+H), 393,7 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (d, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,77 (m, 1H), 9,36 (d, 1H).

Пример 55.



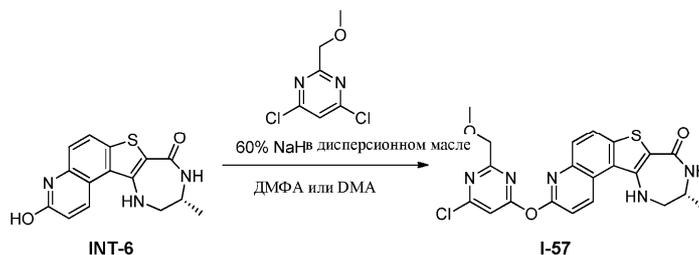
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-58).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 4,6-дихлор-2-метилпиримидином 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-58 (0,005 г, 0,01 ммоль, 16,9% выход).

MS m/z: 425,9 (M+H), 423,6 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,42 (d, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 5,36 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 9,00 (d, 1H).

Пример 56.



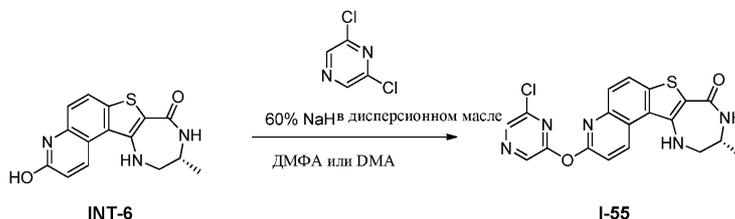
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-57).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 4,6-дихлор-2-(метоксиметил)пиримидином 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-57 (0,025 г, 0,055 ммоль, 11% выход).

MS m/z: 455,8 (M+H), 453,6 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,15 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,16 (m, 2H), 9,35 (d, 1H).

Пример 57.



Синтез (R)-3-((6-хлорпиразин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (I-55).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,6-дихлорпиразинном 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-55 (2,4 мг, 4,51 мкмоль, 9,01% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС m/z: 411,8 [M+H].

Пример 58.



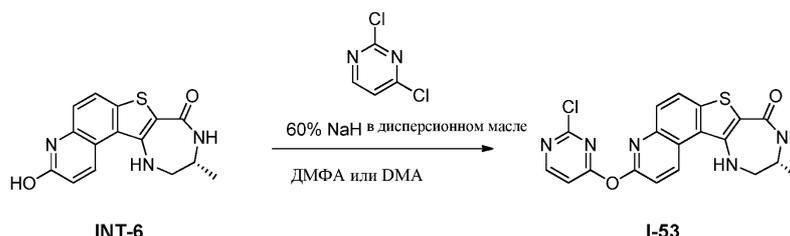
Синтез (R)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-56).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 4,6-дихлорпиримидином 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-56.

MS m/z: 411,8 [M+H].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,02 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

Пример 59.



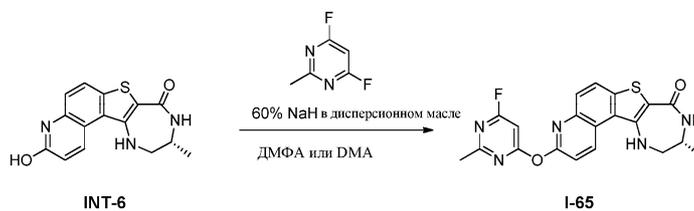
Синтез (R)-3-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-53).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,4-дихлорпиримидином 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-53 (30 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,60 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,42 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,74 (d, J=5,6 Гц, 1H), 9,37 (d, J=9,0 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 412,3.

Пример 60.



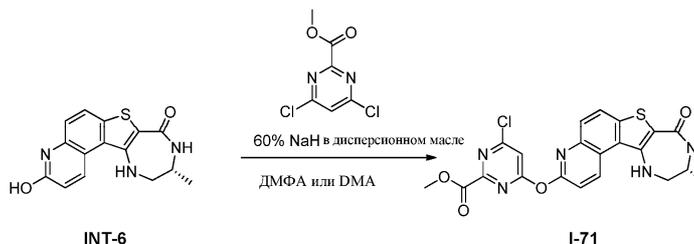
Синтез (R)-3-((6-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-65).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 4,6-дифтор-2-метилпиримидином 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-65 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,33 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,58-3,43 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,17 (d, 3H).

MS m/z: 409,9 (M+H).

Пример 61.



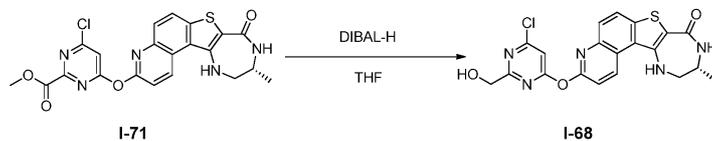
Синтез (R)-метил-4-хлор-6-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)окси)пиримидин-2-карбоксилата (I-71).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя метил-4,6-дихлорпиримидин-2-карбоксилатом 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-71 (16 мг, 11,3%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,46 (br s, 2H), 3,61 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 7,10 (br s, 1H), 7,61 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,17 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 9,37 (d, $J=9,1$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 470,1.

Пример 62.



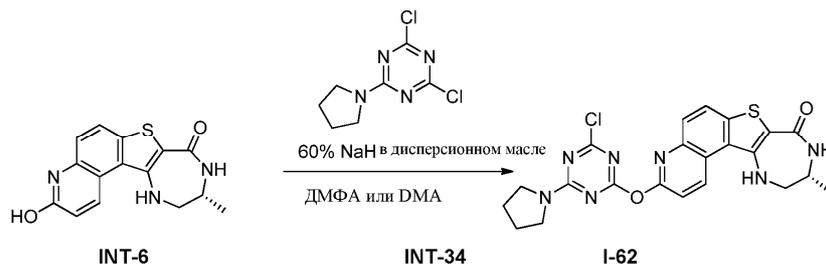
Синтез (R)-3-((6-хлор-2-(гидрокси-метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-68).

К раствору (R)-метил-4-хлор-6-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)окси)пиримидин-2-карбоксилата (I-71) (30 мг, 0,06 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) гидрид диизобутилалюминия (1 М) (72,6 мг, 0,50 мл, 0,5 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органический слой промывали (2×10 мл) водой с последующим промыванием соевым раствором (1×0 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения I-68 (6,0 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,19 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,46 (brs, 2H), 3,60 (br s, 1H), 4,43 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,34 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,15 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 9,35 (d, $J=9,1$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 442,4.

Пример 63.



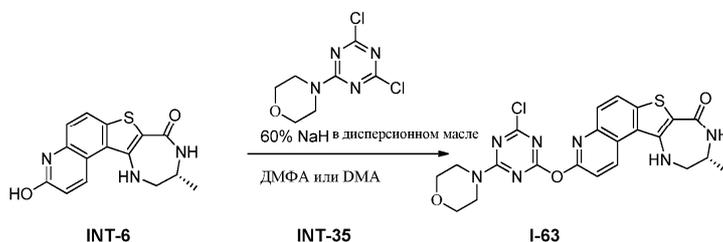
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-62).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,4-дихлор-6-(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин (INT-34) 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-62.

MS m/z: 481,9 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (d, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,40 (d, 3H).

Пример 64.



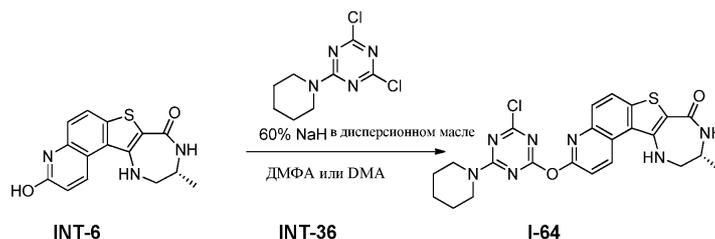
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-63).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)морфолином (INT-35) 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-63.

MS m/z: 497,9 [M+H].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,33 (d, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,68-3,62 (t, 2H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Пример 65.

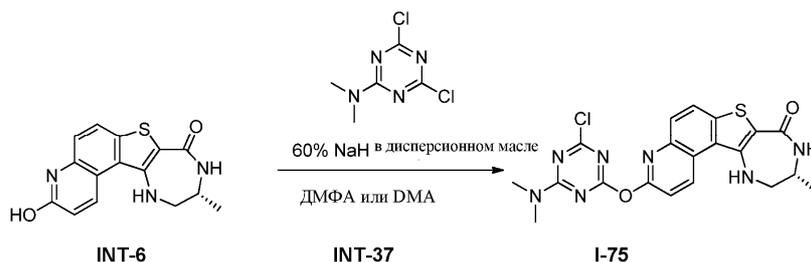


Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-64).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,4-дихлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазином (INT-36) 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-64.

MS m/z: 495,8 [M+H].

Пример 66.



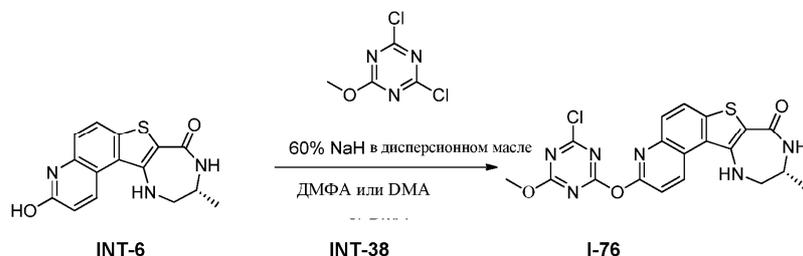
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-75).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 4,6-дихлор-N,1 М-диметил-1,3,5-триазин-2-амином (INT-37) 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-75.

MS m/z: 455,8 [M+H].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,33 (d, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,19 (d, 3H).

Пример 67.



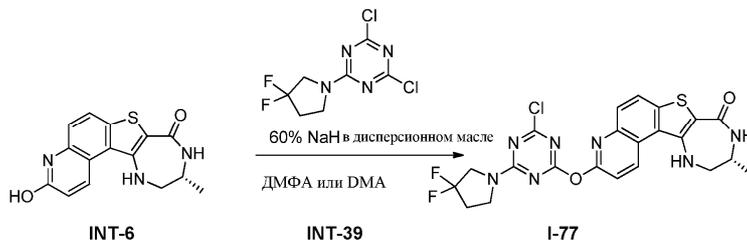
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-76).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,4-дихлор-6-метокси-1,3,5-триазином (INT-38) 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-76.

MS m/z: 442,7 [M+H].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,38 (d, 1H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Пример 68.



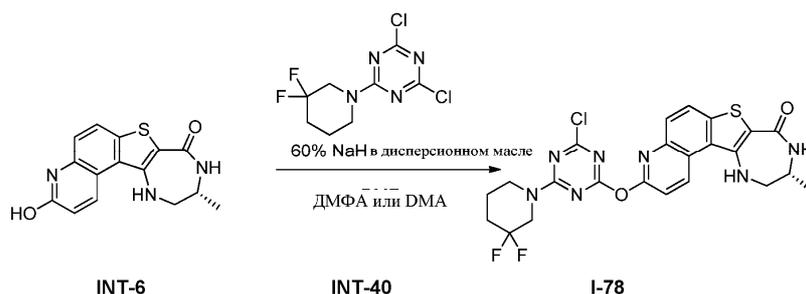
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (I-77).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,4-дихлор-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазином (INT-39) 2,4-дифторпиримидин, с получением

ем соединения I-77.

MS m/z: 517,8 [M+H].

Пример 69.



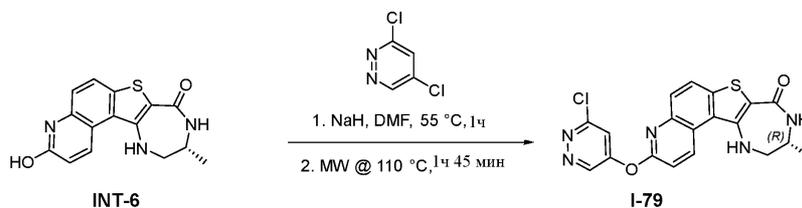
Синтез (R)-3-((4-хлор-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-78).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-52, заменяя 2,4-дихлор-6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-1,3,5-триазином (INT-40) 2,4-дифторпиримидин, с получением соединения I-78.

MS m/z: 531,8 [M+H].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,84 (t, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Пример 70.



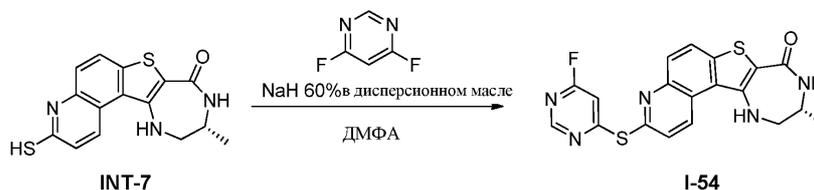
Синтез (R)-3-((6-хлорпиридазин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он.

В микроволновой виае NaH (26,7 мг, 0,668 ммоль) добавляли к INT-6 (50 мг, 0,167 ммоль) в ДМФА (4 мл) и традиционным образом нагревали при 55°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 3,5-дихлорпиридазин (49,8 мг, 0,334 ммоль) в 0,5 мл ДМФА. Полученную смесь облучали при 100°C в течение 1 ч 45 мин. После завершения реакции неочищенную смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием CH₃CN/H₂O (0,1% муравьиной кислоты) в качестве элюентов, с получением I-79 (15 мг, 0,036 ммоль, 21,80% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,43 (s, 1H), 9,34 (d, 1H), 8,14-8,07 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10 (br t, 1H), 3,44-3,30 (m, 3H, слитый с пиком ДМСО-H₂O), 1,16 (d, 3H).

MS m/z = 411,8 (M+1⁺).

Пример 71.



Синтез (R)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)тио)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (I-54).

К суспензии гидрида натрия (22,83 мг, 0,9 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) ((R)-3-меркапто-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (INT-7) (100 мг, 0,3 ммоль) и 4,6-дифторпиримидин (73,6 мг, 0,6 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане (3×5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения I-54 (15 мг, 10%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,19 (d, J=6,7 Гц, 3H), 3,46 (brs, 2H), 3,61 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 8,05 (br s, 1H), 8,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,78 (br s, 1H), 9,25 (d, J=9,0 Гц, 1H).

MS m/z: 412,3 (M+H).

Пример 72.



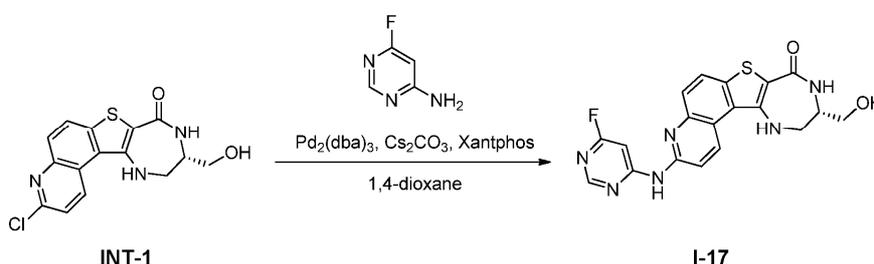
Синтез (R)-3-((2-хлорпиримидин-4-ил)тио)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-72).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-54, заменяя 2,4-дихлорпиримидином 4,6-дифторпиримидин, с получением соединения I-72 (25 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,45 (brm, 2H), 3,60 (br m, 1H), 7,12 (brs, 1H), 7,57 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,75-7,97 (m, 2H), 8,07 (brs, 1H), 8,21 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J=5,4 Гц, 1H), 9,26 (d, J=8,9 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 428,3.

Пример 73.



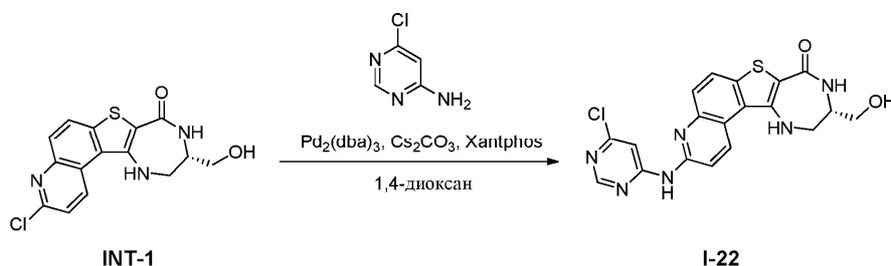
Синтез (S)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-17).

К перемешиваемому раствору (S)-3-хлор-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (INT-1) (50 мг, 0,15 ммоль) 6-фторпиримидин-4-амина (33,9 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (146,42 мг, 0,45 ммоль) и указанный раствор дегазировали аргоном в течение 10 мин. К указанному выше раствору добавляли Xantphos (8,6 мг, 0,015 ммоль) с последующим добавлением Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,015 ммоль) и раствор дегазировали снова в течение 5 мин аргоном и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения ледяную воду (5 мл) и дихлорметан (10 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 30 мин. Образовалось твердое вещество и собирали путем фильтрования и промывали водой (5 мл) с последующим добавлением метанол (5 мл), с получением соединения I-17 (40 мг, 63% выход) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,43-3,59 (m, 5H), 4,95 (t, J=5 Гц, 1H), 6,96 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (d, J=9 Гц, 1H), 8,05 (d, J=9 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,09 (d, J=9 Гц, 1H), 10,92 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 411,2.

Пример 74.



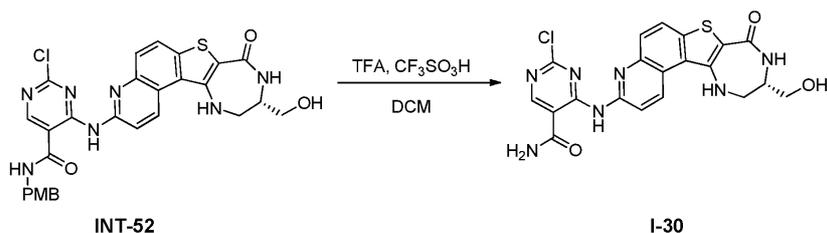
Синтез (S)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-22).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-17, заменяя 6-хлорпиримидин-4-амином 6-фторпиримидин-4-амин, с получением соединения I-22 (20 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,43-3,59 (m, 5H), 4,95 (t, J=5 Гц, 1H), 6,96 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (d, J=9 Гц, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,10 (d, J=9,3 Гц, 1H), 10,86 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 427,37.

Пример 75.



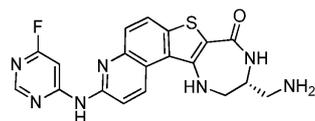
Синтез (S)-2-хлор-4-((10-(гидроксиметил)-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]-тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид (I-30).

К раствору (S)-2-хлор-4-((10-(гидроксиметил)-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)амино)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-5-карбоксамид (INT-52) (22 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 0,04 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфоновой кислоты (55,9 мг, 0,4 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно перегоняли с дихлорметаном (2×10 мл). Полученное неочищенное вещество разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин, после чего образовался осадок. Осадок фильтровали и промывали водой с последующим добавлением 2% метанола в дихлорметане и сушили с получением соединения I-30 (11 мг, 52%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,42-3,50 (m, 3H), 3,55-3,58 (m, 2H), 4,95 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 7,82 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,85 (br s, 1H), 8,07-8,09 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (d, J=9,5 Гц, 1H), 12,12 (s, 1H).

MS m/z (M+H): 470,2.

Пример 76.



I-26

Синтез (R)-10-(аминометил)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (S8-6,1-26).

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-((3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-10-ил)метил)карбамата (S8-5) (16,0 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,1 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением трифторацетатной соли соединения I-26 (14 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,81-2,88 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 2H), 7,05 (br s, 1H), 7,72 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,83 (brs, 2H), 7,93 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,07 (d, J=9,1 Гц, 1H), 10,94 (br s, 1H).

MS m/z (M+H): 410,3.

Пример 77.



INT-47

I-28

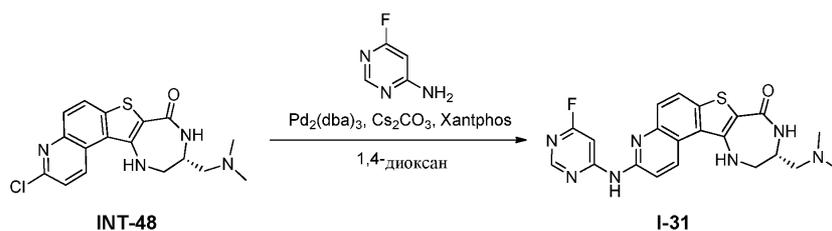
Синтез (R)-10-(аминометил)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-28).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-17, заменяя 6-хлорпиримидин-4-амином 6-фторпиримидин-4-амином и (R)-10-(аминометил)-3-хлор-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-47) (S)-3-хлор-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-он (INT-1), с получением соединения I-28 в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,79-2,80 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,07-3,10 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 1H), 7,78-7,88 (m, 3H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,45 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,08 (d, J=9,1 Гц, 1H), 10,89 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 426,3.

Пример 78.



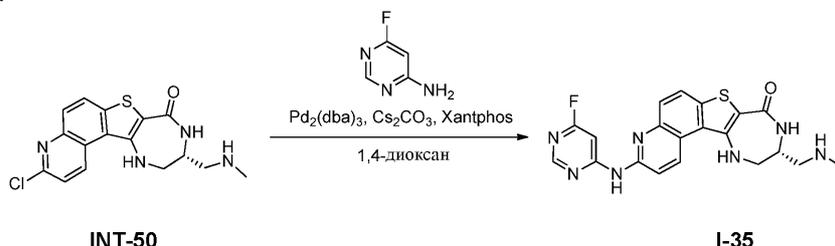
Синтез (S)-10-((диметиламино)метил)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-31).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-17, заменяя (S)-3-хлор-10-((диметиламино)метил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-48) (S)-3-хлор-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-1), с получением соединения I-31 (6,0 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,25 (s, 3H), 2,52-2,54 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 7,14 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,23 (brs, 1H), 9,24 (d, J=9,2 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 347,1.

Пример 79.



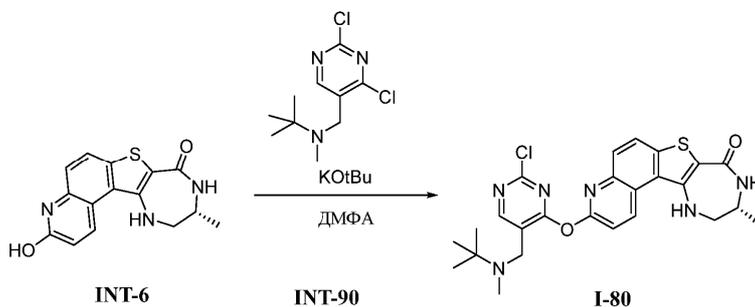
Синтез (R)-3-((6-фторпиримидин-4-ил)амино)-10-((метиламино)метил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-35).

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как I-17, заменяя (R)-3-хлор-10-((метиламино)метил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-50) (S)-3-хлор-10-(гидроксиметил)-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-оном (INT-1), с получением соединения I-35 (17 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,26 (s, 3H), 2,31-2,33 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 3,22-3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,69 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J=9,5 Гц, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,14 (d, J=9,1 Гц, 1H), 10,9 (brs, 1H).

MS m/z (M+H): 424,2.

Пример 80.



Синтез (R)-3-((5-((трет-бутил(метил)амино)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-80).

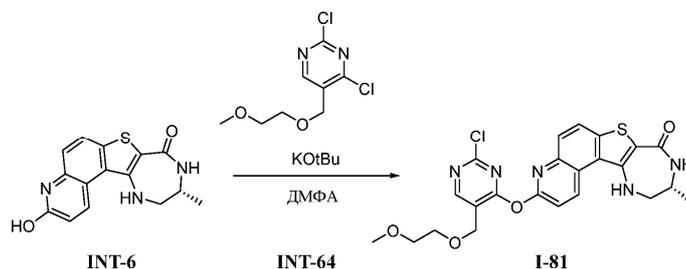
К перемешиваемой суспензии INT-6 (75 мг, 0,2 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) добавляли t-BuOH (28,1 мг, 0,25 ммоль) при 0°C с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч при указанной температуре. INT-90 (93,2 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью

препаративной ВЭЖХ получали требуемый продукт I-80 (24 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,34 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,82 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,10-7,11 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,61 (br, 1H), 3,46 (br, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,19 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,10 (s, 9H).

MS m/z (M+H): 511,3.

Пример 81.



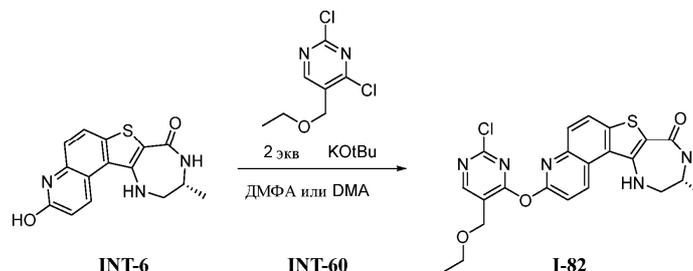
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((2-метоксиэтокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-81).

В 100 мл круглодонной колбе, продутой и с поддержанием инертной атмосферы азота, растворяли INT-6 (115,9 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (10 мл). *t*-BuOK (1 М в THF) (0,64 мл, 0,64 ммоль) добавляли медленно через шприц к указанному раствору при 0°C и реакционная смесь изменялась на прозрачный коричневатый. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Через 20 мин INT-64 (137 мг, 0,58 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ЖХМС подтвердила образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали 2×300 мл водой, затем 1×300 мл насыщенного солевого раствора. Органический экстракт затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество затем очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM:MeOH = 30:1). Требуемые фракции концентрировали досуха в вакууме и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением (I-81) (536,7 мг, 28,5%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,37 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,20 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 500,0.

Пример 82.



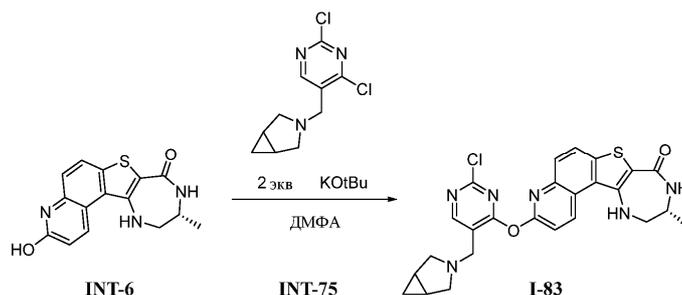
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(этоксиметил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-82).

К раствору INT-6 (270 мг, 0,9 ммоль) в DMA (или ДМФА) (3,0 мл) добавляли трет-бутоксид калия (202,4 мг, 1,8 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К полученной смеси INT-60 (280,1 мг, 1,4 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (20,0 мл), после чего образовалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом с получением 250 мг. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA), с получением I-82 (80 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,35 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,70 (br, 1H), 8,17 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,58 (br, 1H), 1,17-1,20 (m, 6H).

MS m/z (M+H): 470,5.

Пример 83.

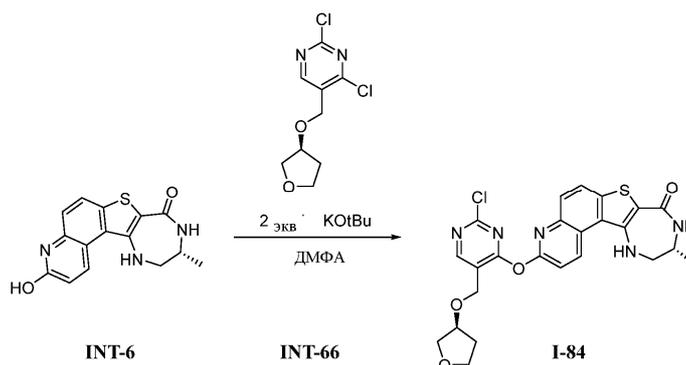


Синтез ((10R)-3-((5-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-83).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (130 мг, 0,43 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,87 мл, 0,87 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при указанной температуре. I-75 (110 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали требуемый продукт I-83 (57,7 мг, 26,5%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,36 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,85 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,60 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,63-3,43 (m, 3H), 2,98 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 2,46 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,20 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,68-0,65 (m, 1H), 0,36-0,29 (m, 1H).

Пример 84.



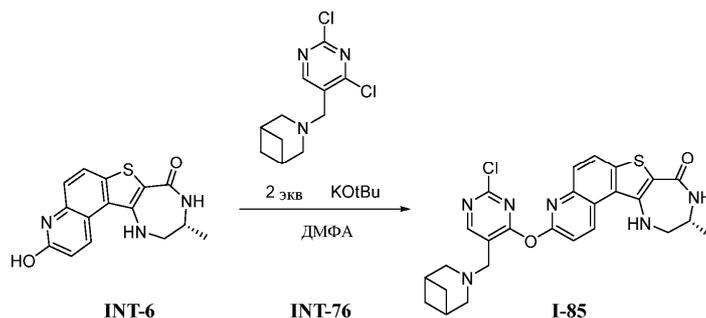
Синтез ((R)-3-((2-хлор-5-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-84).

К перемешиваемому раствору INT-6 (207 мг, 0,690 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли *t*-BuOH (155,19 мг, 1,38 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем раствор INT-66 (189,47 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали требуемый продукт I-84 (63,3 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,34 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,47-3,46 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 3H).

MS *m/z* (M+H): 511,9.

Пример 85.

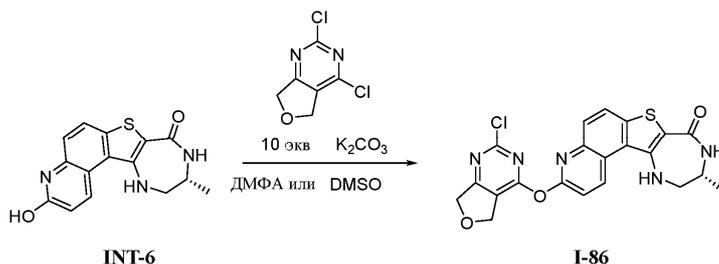


Синтез (R)-3-((5-((3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-85).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (100 мг, 0,33 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,67 мл, 0,67 ммоль) при 0°C с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при указанной температуре. INT-76 (110 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали требуемый продукт I-85 (43,7 мг, 24,7%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,36 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,62-3,42 (m, 3H), 2,91 (s, 4H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,22 (d, *J*=11,2 Гц, 3H).

Пример 86.

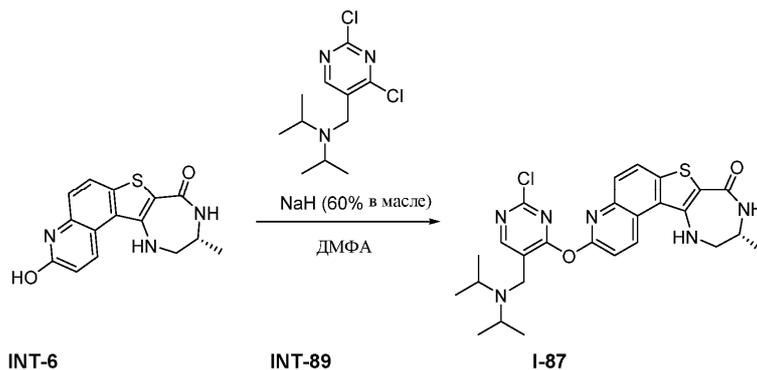


Синтез (R)-3-((2-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-*c*]пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-86).

В 20 мл виале INT-6 (0,05 г, 0,167 ммоль) добавляли к 3 мл сухого ДМФА и недолго обрабатывали ультразвуком. К нему добавляли K₂CO₃ (0,231 г, 1,670 ммоль) и реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2,4-дихлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-*d*]пиримидин (0,055 г, 0,288 ммоль) и впоследствии нагревали до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали, фильтровали с удалением любого нерастворенного карбоната калия и неочищенную реакцию смесь непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением I-86 (0,052 г, 0,114 ммоль, 68% выход) в виде желтого твердого вещества посредством лиофилизации.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,31 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,11 (br, 1H), 4,98 (s, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 1,12 (d, *J*=6,9 Гц, 3H) MS *m/z* (M+H): 453,8.

Пример 87.



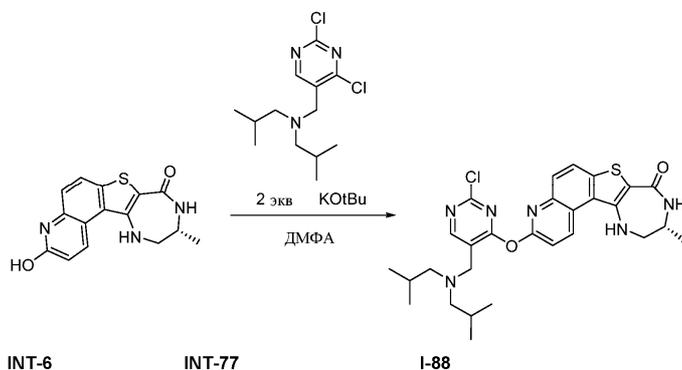
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((диизопропиламино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-87).

К суспензии INT-6 (128 мг, 0,429 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (60% в масле) (20,59 мг, 0,515 ммоль). Цвет реакционной смеси изменился с желто-зеленого на темно-коричневый, и в течение 10 мин реакционная смесь стала однородной. Через 20 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и раствор INT-89 (135 мг, 0,515 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли по каплям в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и на следующее утро реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным NH₄Cl (~1 мл, сначала по каплям, причина: выделение газа) и водой ~3 мл. Охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали при к.т. в течение 10 мин с получением желтой суспензии. Реакционную смесь экстрагировали DCM (5×10 мл), эмульсия была стабильной. Органические экстракты фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA). I-87 (133 мг, 0,253 ммоль, 59,0% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,88 (br, 2H), 8,17 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,13 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (br, 1H), 4,51 (d, J=5,0 Гц, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,34 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,14 (d, J=6,9 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 524,8.

Пример 88.



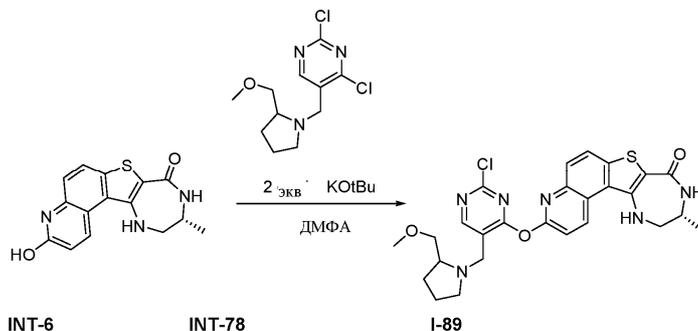
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((диизобутиламино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-88).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (31,3 мг, 0,1 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,2 мл, 0,2 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-77 (60,2 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-88 (8,5 мг, 13,8%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,37 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 3H), 3,61-3,48 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 3H), 0,86-0,82 (m, 12H).

MS m/z (M+H): 553,1.

Пример 89.



Синтез (10R)-3-((2-хлор-5-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-89).

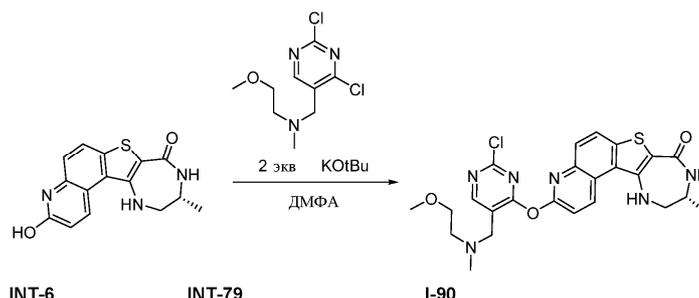
К перемешиваемой суспензии INT-6 (100 мг, 0,3 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,7 мл, 0,7 ммоль) при 0°C, по каплям, с получением коричневого раствора. Полу-

ченный раствор перемешивали в течение дополнительных 10 мин при комнатной температуре. INT-78 (184 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-89 (72,5 мг, 38,6%) в виде смеси 1:1 диастереомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, DMFSO-d_6): δ 9,35 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25-8,09 (m, 2H), 7,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,52-3,34 (m, 3H), 3,30-3,17 (m, 4H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,50-2,25 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 1H), 1,19 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 539,2.

Пример 90.



INT-6

INT-79

I-90

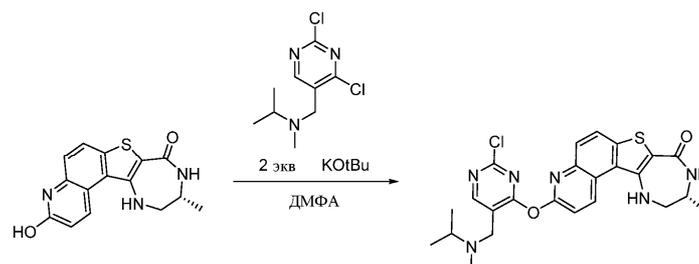
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-90).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (72 мг, 0,24 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,48 мл, 0,48 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-79 (120 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-90 (36,9 мг, 28,4%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMFSO-d_6): δ 9,35 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,19 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 513,0.

Пример 91.



INT-6

INT-70

I-91

Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((изопропил(метил)амино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-91).

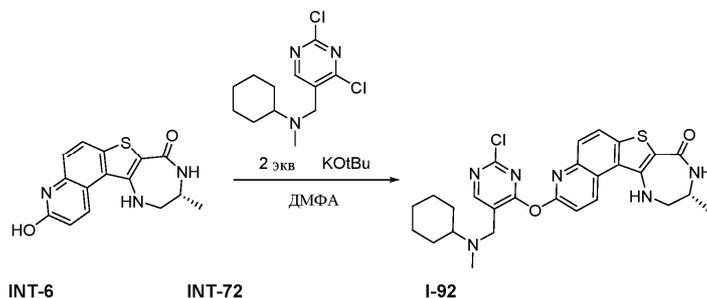
К перемешиваемой суспензии INT-6 (39,9 мг, 0,13 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,26 мл, 0,26 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-70 (62 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-91 (19 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMFSO-d_6): δ 9,36 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,85 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,48-3,46 (m, 2H), 2,94-2,87 (m,

1H), 2,18 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,4 Гц, 6H).

MS m/z (M+H): 497,0.

Пример 92.



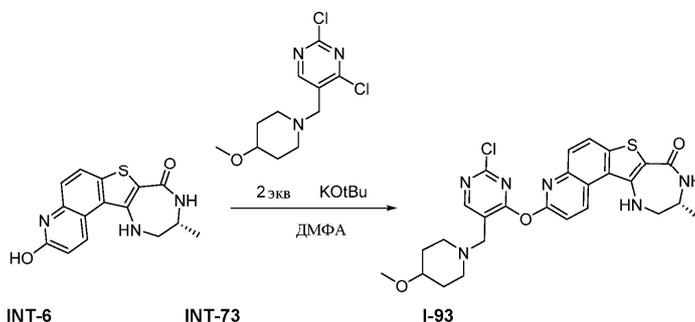
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((циклогексил(метил)амино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-92).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (198 мг, 0,66 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 1,3 мл, 1,32 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-72 (199,5 мг, 0,73 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали требуемый продукт I-92 (19,4 мг, 9,7%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81-1,71 (m, 4H), 1,32-1,15 (m, 9H).

MS m/z (M+H): 537,4.

Пример 93.



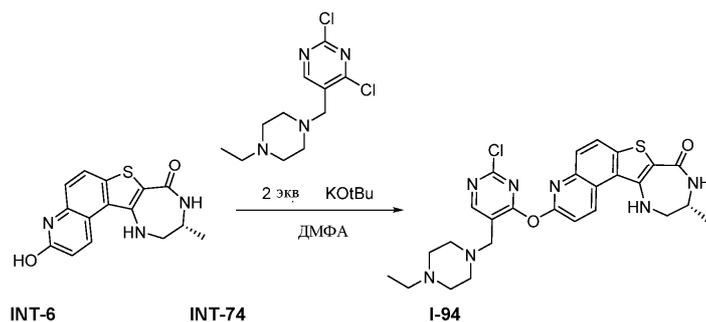
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-метоксиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-93).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (90 мг, 0,3 ммоль) в безводном ДМФА (9 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,6 мл, 0,6 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-73 (166,1 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-93 (43,5 мг, 26,2%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 539,0.

Пример 94.



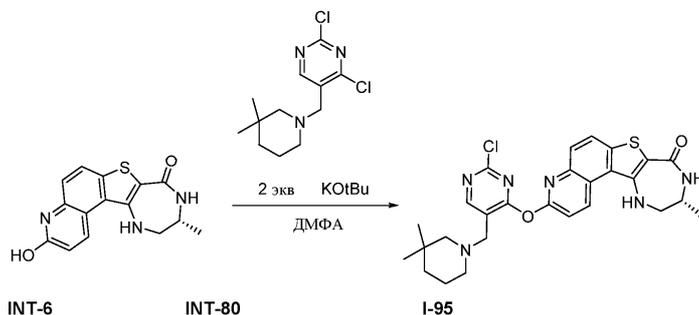
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-94).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (80 мг, 0,27 ммоль) в безводном ДМФА (8 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,54 мл, 0,54 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-74 (147,1 мг, 0,54 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-94 (38,9 мг, 26,7%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,31 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 2H), 2,49-2,27 (m, 10H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,99 (br s, 3H).

MS m/z (M+H): 538,1.

Пример 95.



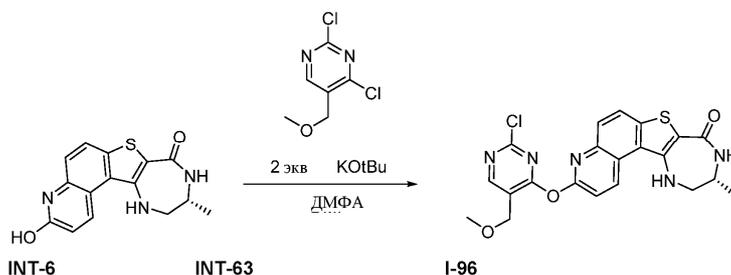
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-95).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (115 мг, 0,38 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,76 мл, 0,76 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-80 (115,8 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-95 (33,5 мг, 29,1%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,33 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 3H), 3,58-3,41 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 5H), 0,90 (s, 6H).

MS m/z (M+H): 537,0.

Пример 96.



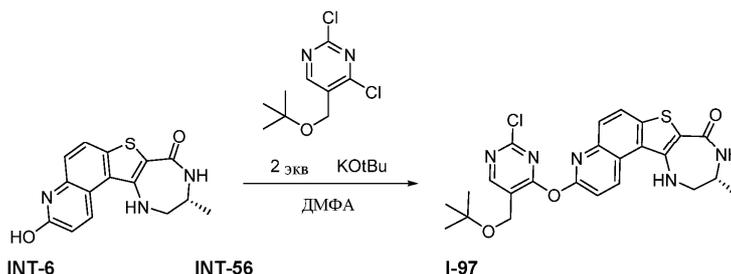
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-96).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (203,3 мг, 0,68 ммоль) в безводном ДМФА (17 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 1,36 мл, 1,36 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-63 (262,2 мг, 1,36 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (40 мл) и водой (50 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-96 (110,4 мг, 35,5%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,37 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 455,9.

Пример 97.



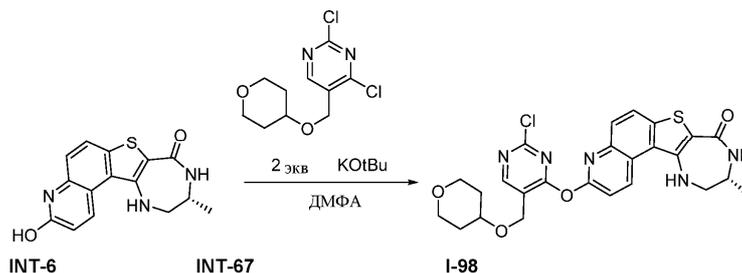
Синтез (R)-3-((5-(трет-бутоксиметил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-97).

К перемешиваемому раствору INT-6 (100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,7 мл, 0,7 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора, который перемешивали в течение 10 мин. INT-56 (157 мг, 0,7 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-97 (70,4 мг, 42,2%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,21-8,10 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 498,1.

Пример 98.



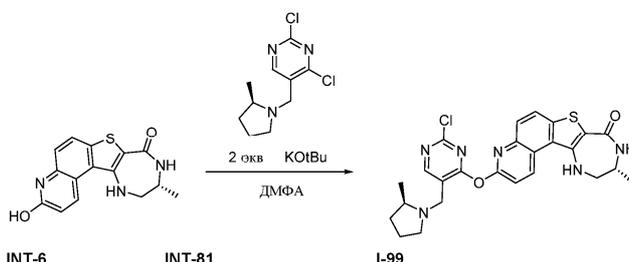
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-98).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (170 мг, 0,57 ммоль) в безводном ДМФА (17 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 1,14 мл, 1,14 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-67 (179,3 мг, 0,68 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (40 мл) и водой (50 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-98 (78,9 мг, 26,1%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,37 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,86 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H).

MS *m/z* (M+H): 526,2.

Пример 99.



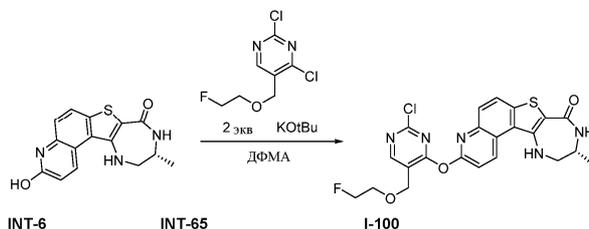
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-99).

К перемешиваемому раствору INT-6 (100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,7 мл, 0,7 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин. INT-81 (90 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакцию смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (50 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-99 (16,5 мг, 9,3%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,33 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23-8,09 (m, 2H), 7,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,02 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,0 Гц, 3H).

MS *m/z* (M+H): 509,1.

Пример 100.



Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((2-фторэтокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-*f*]хинолин-8-она (I-100).

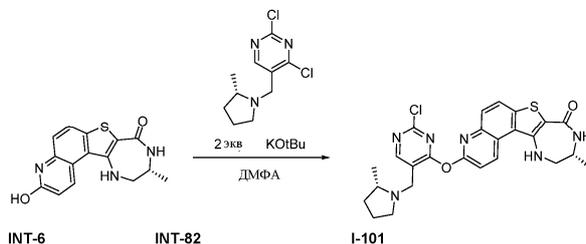
К перемешиваемой суспензии INT-6 (444,4 мг, 1,48 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 3 мл, 3 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-65 (400,6 мг, 1,8 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (60 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате

очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-100 (187,5 мг, 25,9%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 9,37 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 2H), 7,86 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,70 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,54 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,90 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,80 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,62-3,46 (m, 3H), 1,19 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 488,0.

Пример 101.



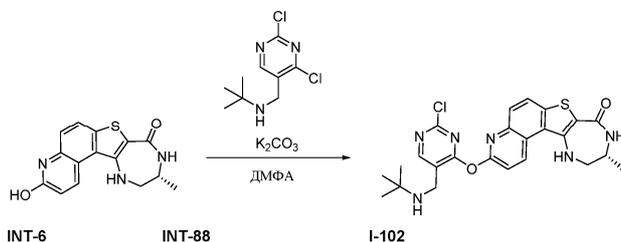
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((S)-2-метил пирролидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-101).

К перемешиваемому раствору INT-6 (100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,7 мл, 0,7 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. INT-82 (164 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-101 (32,0 мг, 18,1%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,33 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23-8,09 (m, 2H), 7,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,02 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 1H), 1,18 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,09 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 509,1.

Пример 102.



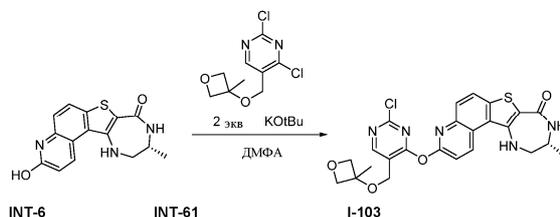
Синтез (R)-3-((5-((трет-бутиламино)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-102).

К суспензии INT-6 (77 мг, 0,256 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (283 мг, 2,050 ммоль). Смесь дегазировали путем вакуумирования и повторно наполняли N_2 (3×). Смесь нагревали до 90°C в течение 10 мин и затем раствор INT-88 (78 мг, 0,333 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли через шприц. Через 1 ч при 90°C реакция была завершена. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли водой и всю реакционную массу очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением I-102 (136 мг, 0,223 ммоль, 87% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,41 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,96 (br, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,18 (br, 1H), 4,36 (br, 2H) 3,80-3,48 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 497,1.

Пример 103.



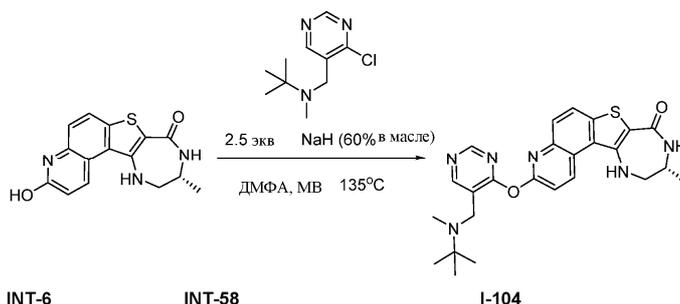
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((3-метилоксетан-3-ил)окси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-103).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (251 мг, 0,84 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 1,68 мл, 1,68 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора и полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-61 (190 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-103 (53,1 мг, 27,9%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,37 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 7,87 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 4H), 4,37 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,62-3,61 (m, 1H), 3,47-3,46 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,24-1,18 (m, 3H).

MS m/z (M+H): 512,1.

Пример 104.



INT-6

INT-58

I-104

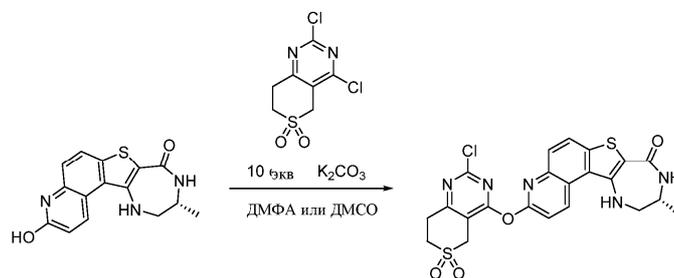
Синтез (R)-3-((5-((трет-бутил(метил)амино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-104).

К перемешиваемому раствору INT-6 (100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (33 мг, 0,8 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. INT-58 (86 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и затем нагревали до 135°C в течение 70 мин в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) получали I-104 (21,4 мг, 13,3%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,31 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,20-8,09 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,50-3,38 (s, 2H), 2,25-2,13 (m, 5H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Гц, 6H).

MS m/z (M+H): 477,2.

Пример 105.



INT-6

I-105

Синтез (R)-3-((2-хлор-6,6-диоксидо-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-c1]пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-105).

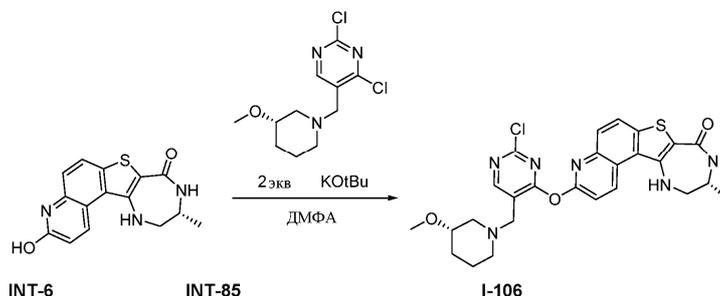
INT-6 (50 мг, 0,167 ммоль) суспендировали в 10 мл сухого ДМФА и сосуд продували азотом. Добавляли карбонат калия (0,231 г, 1,670 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 10 мин. К указанной смеси добавляли 2,4-дихлор-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксид (51 мг, 0,200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали дополнительный 1 ч при 90°C. Реакцию считали завершённой полностью по результатам ЖХ/МС, выливали в насыщенный NH₄Cl (водн.) и экстрагировали 3×DCM. Объединенный DCM сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество затем очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением I-105 (4 мг,

7,75 мкмоль, 4,64% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,31 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,62 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 1,12 (d, J=6,9 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 516,0.

Пример 106.



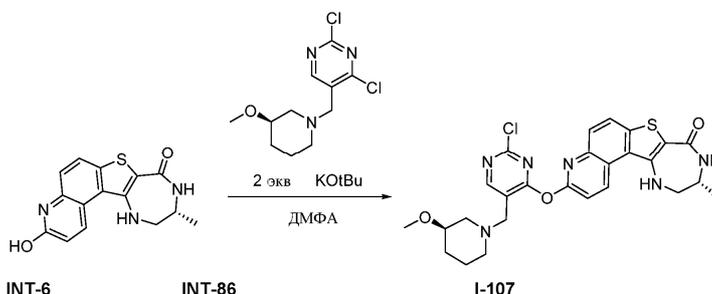
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((S)-3-метоксиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-106).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (90 мг, 0,3 ммоль) в безводном ДМФА (9 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,6 мл, 0,6 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-85 (166 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-106 (4,0 мг, 2,5%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 3,66-3,52 (m, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 4H).

MS m/z (M+H): 539,2.

Пример 107.



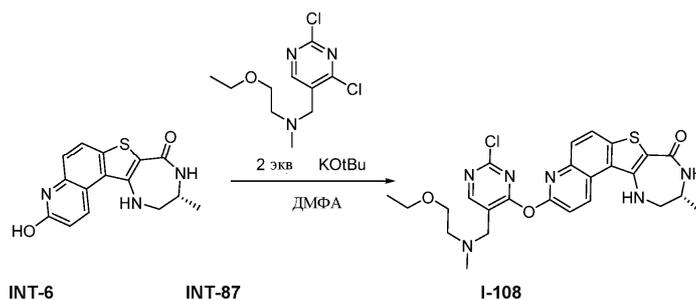
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((R)-3-метоксиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-107).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (90 мг, 0,3 ммоль) в безводном ДМФА (9 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,6 мл, 0,6 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-86 (166 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-107 (56,3 мг, 33,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 4H).

MS m/z (M+H): 539,1.

Пример 108.



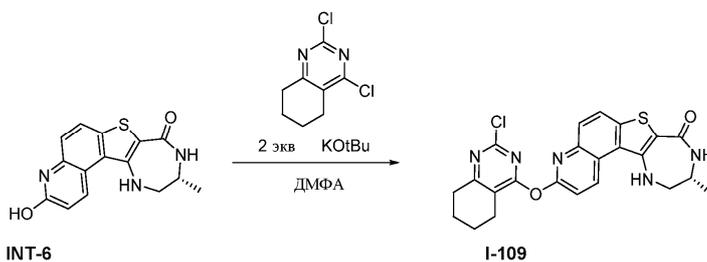
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((2-этоксизтил)(метил)амино)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-108).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (400 мг, 1,34 ммоль) в безводном ДМФА (35 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 2,67 мл, 2,67 ммоль) при 0°C с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч при указанной температуре. INT-87 (271,4 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-108 (36,9 мг, 13,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,33 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 1,84-1,83 (m, 4H), 1,17 (d, J=9,2 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 466,0.

Пример 109.



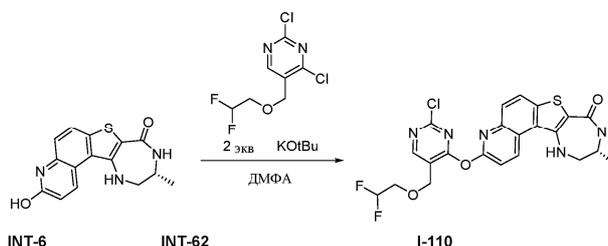
Синтез (R)-3-((2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинозаолин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-109).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (339 мг, 1,13 ммоль) в безводном ДМФА (25 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 2,26 мл, 2,26 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохинозаолине (299,1 мг, 1,13 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-109 (87,4 мг, 29,2%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 7,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 6H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,17 (d, J=7,8 Гц, 3H), 1,06 (t, J=7,8 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 527,0.

Пример 110.



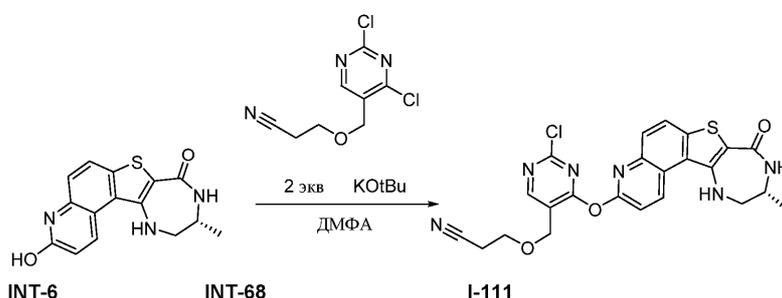
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((2,2-дифторэтокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-110).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (154,4 мг, 0,52 ммоль) в безводном ДМФА (30 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,5 мл, 0,88 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-62 (150,4 мг, 0,62 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-110 (70,0 мг, 26,8%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,37 (brd, J=9,0 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,19 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (br t, J=4,8 Гц, 1H), 6,45-6,42 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,47 (t, J=4,5 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 506,0.

Пример 111.



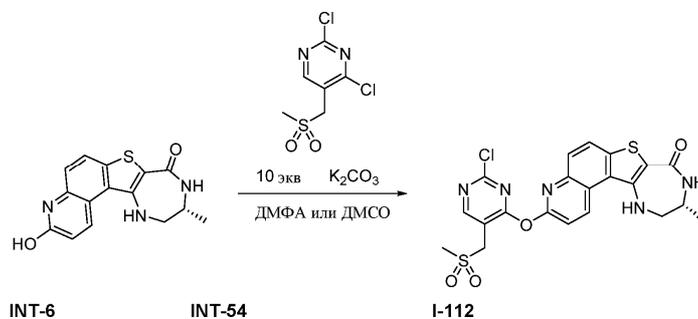
Синтез (R)-3-((2-хлор-4-((10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)метокси)пропаннитрила (I-111).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (120 мг, 0,4 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,8 мл, 0,8 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-68 (186 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-111 (55,9 мг, 27,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,77 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 495,1.

Пример 112.



Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((метилсульфонил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-112).

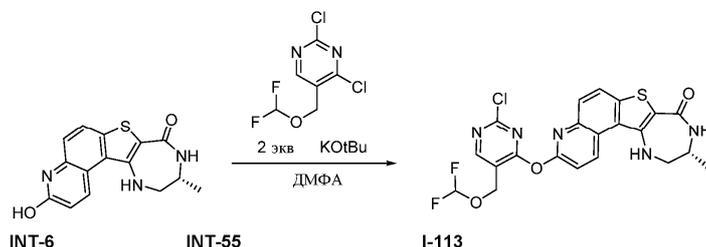
INT-6 (0,207 г, 0,692 ммоль) растворяли в 2 мл сухого ДМФА и добавляли K₂CO₃ (0,956 г, 6,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 5 мин, охлаждали и добавляли INT-54 (0,250 г, 1,038 ммоль) в ДМСО. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч, после чего определили, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали и избыток основания отфильтровывали. Неочищенную реакцию смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получени-

ем I-112 (0,105 г, 0,208 ммоль, 30% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,16 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 504,0.

Пример 113.



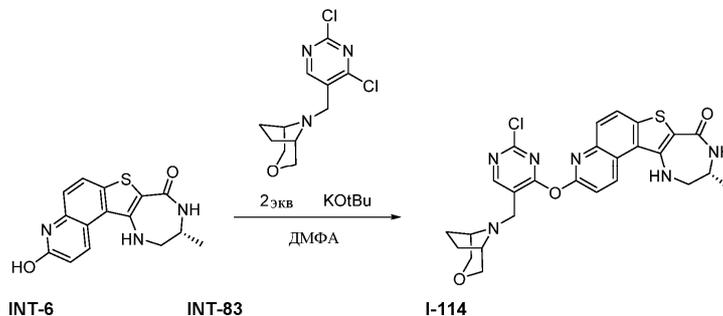
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((дифторметокси)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-113).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (109,0 мг, 0,36 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,62 мл, 0,62 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-55 (100,1 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество пропускали через силикагель (DCM/MeOH 30:1) с получением I-113 (13,4 мг, 7,48%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,34 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,13-6,62 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,50-3,49 (m, 2H), 1,15 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 492,2.

Пример 114.



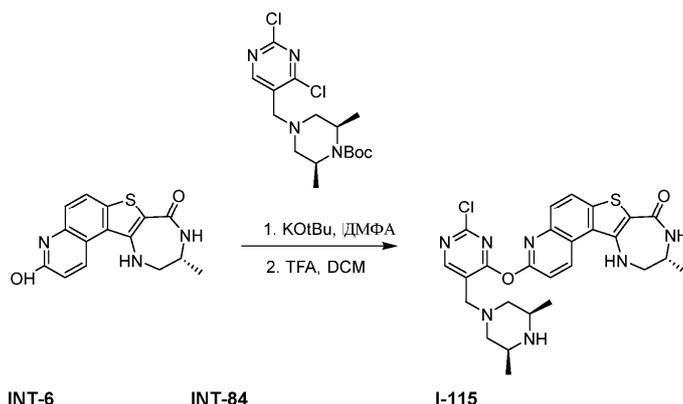
Синтез (R)-3-((5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-114).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (120,0 мг, 0,40 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) добавляли *t*-BuOH (1 М в THF, 0,8 мл, 0,8 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-83 (131,9 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (40 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-114 (40,9 мг, 19%) в виде смеси диастереомеров.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,31 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15-8,08 (m, 2H), 7,80 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 5H), 3,45-3,39 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,15 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 537,0.

Пример 115.



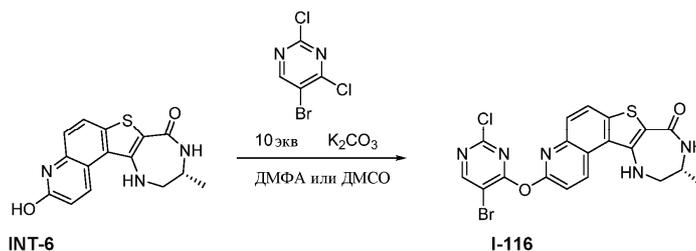
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-115).

К перемешиваемому раствору INT-6 (215,37 мг, 0,720 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли t-BuOK (1 М в THF) (0,96 мл, 0,960 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 20 мин с получением коричневого раствора. Затем INT-84 (360 мг, 0,96 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C, нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органический экстракт промывали 2×20 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали. Неочищенное вещество фильтровали через силикагель, элюируя этилацетатом, с получением трет-бутил-(2R,6S)-4-((2-хлор-4-(((R)-10-метил-8-оксо-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)метил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. К указанному веществу (100,0 мг, 0,16 ммоль), растворенному в DCM, добавляли TFA (1,0 мл, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 мин. Смесь гасили водным насыщенным NaHCO₃ (10 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате дальнейшей очистки с помощью препаративной ТСХ на силикагеле (DCM: MeOH = 4:1) получали I-115 (67 мг, 65,5%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 3,66-3,52 (m, 3H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,11-2,79 (m, 4H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 4H), 1,02 (d, J=5,6 Гц, 6H).

MS m/z (M+H): 538,1.

Пример 116.

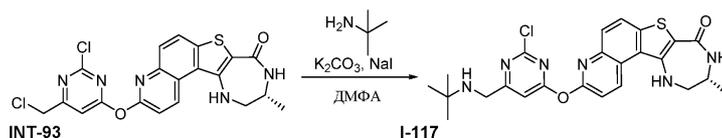


Синтез (R)-3-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-116).

INT-6 (1,6 г, 5,34 ммоль) суспендировали в 20 мл сухого ДМФА. Добавляли K₂CO₃ (7,39 г, 53,4 ммоль) и реакционную смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 10 мин, охлаждали и добавляли 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (1,583 г, 6,95 ммоль). Реакционную смесь снова нагревали до 90°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали с удалением любого нерастворенного основания и затем выливали в воду (200 мл). Полученный осадок собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением I-116 (1,922 г, 3,92 ммоль, 73,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 117.



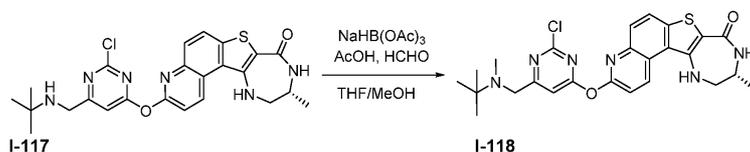
Синтез (R)-3-((6-((трет-бутиламино)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-117).

трет-Бутиламин (0,019 мл, 0,363 ммоль), йодид натрия (0,272 г, 1,814 ммоль) и (R)-INT-93 (0,167 г, 0,363 ммоль) растворяли в 3 мл сухого ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали с удалением избытка солей и очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением I-117.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,40 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 9,10 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,39 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,17 (d, $J=6,9$ Гц).

MS m/z (M+H): 484,1.

Пример 118.



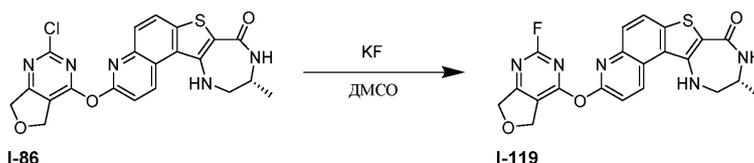
Синтез (R)-3-((6-((трет-бутил(метил)амино)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-118).

I-117 (0,025 г, 0,050 ммоль) и формальдегид (37% водн) (0,011 мл, 0,151 ммоль) растворяли в 3 мл THF, 1 мл MeOH и 0,1 мл уксусной кислоты. К указанной смеси добавляли триацетоксидборгидрид натрия (0,053 г, 0,252 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентрировали досуха и повторно растворяли в 3 мл ДМСО масс/1 мл H_2O и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением I-118.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,62 (br, 1H), 9,40 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=8,7$ Гц), 8,16 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17 (br, 1H), 4,69 (d, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,27 (dd, $J=13,3$ Гц, 8,7 Гц, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,72 (d, $J=5,0$ Гц, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 511,1.

Пример 119.



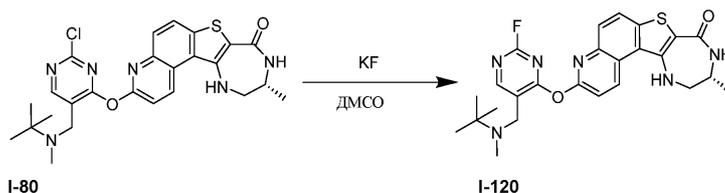
Синтез (R)-3-((2-фтор-5,7-дигидрофуро[3,4-c]пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]диазепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-119).

К раствору I-86 (302 мг, 0,66 ммоль) в ДМСО (15 мл), KF (383,3 мг, 6,6 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) получали требуемый продукт I-119 (24,4 мг, 8,4%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,38 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 5,04 (s, 4H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 1,19 (d, $J=6,6$ Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 438,1.

Пример 120.



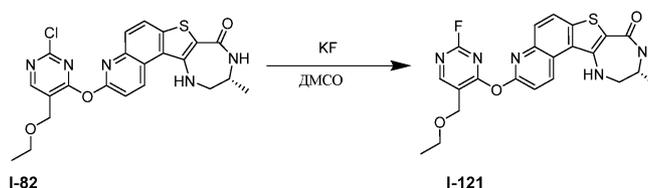
Синтез (R)-3-((5-((трет-бутил(метил)амино)метил)-2-фторпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-120).

К раствору I-80 (80,0 мг, 0,16 ммоль) в ДМСО (6 мл) KF (90,8 мг, 1,57 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) получали требуемый продукт, I-120 (10,4 мг, 12,8%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,13 (s, 9H).

MS m/z (M+H): 495,2.

Пример 121.



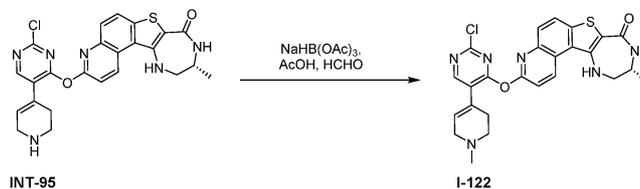
Синтез (R)-3-((5-(этоксиметил)-2-фторпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-121).

К раствору I-82 (180 мг, 0,38 ммоль) в ДМСО (15 мл) KF (222,2 мг, 3,8 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) получали требуемый продукт, I-121 (49,2 мг, 26,9%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,33 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,86 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 6H).

MS m/z (M+H): 454,1.

Пример 122.



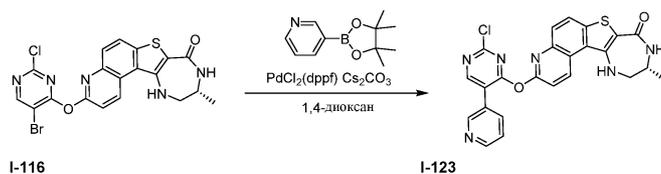
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-122).

К раствору INT-95 в THF (2 мл) и метанола (1 мл) добавляли уксусную кислоту (10,45 мкл, 0,183 ммоль) и формальдегид (0,068 мл, 0,913 ммоль) (37% в воде). После перемешивания в течение 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (58,0 мг, 0,274 ммоль). Через 40 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили нас. водн NaHCO₃, экстрагировали DCM-MeOH (4×, 9:1). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) получали I-122 (9,0 мг, 0,018 ммоль, 19% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,90 (br, 1H), 9,38 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,86 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (t, J=5,3 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,10-3,74 (m, 2H), 3,62-3,28 (m, 5H), 2,97-2,81 (m, 5H), 1,19 (d, J=6,9 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 507,0.

Пример 123.



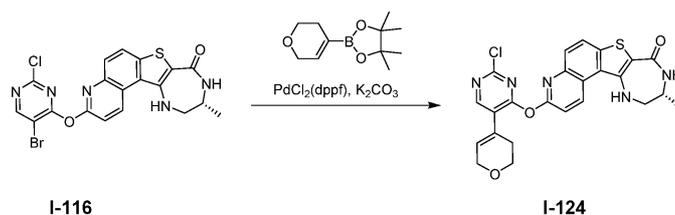
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-123).

К суспензии I-116 (30,1 мг, 0,062 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,12 мл, 5 мол%, 0,025 М в безводном 1,4-диоксан) при комнатной температуре с получением светло-коричневой суспензии. 3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (15,2 мг, 0,074 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0,2 мл) добавляли к полученному раствору с последующим добавлением Cs₂CO₃ (0,1 мл, 1,0 М в воде). Полученную смесь дегазировали азотом и встряхивали при 80°C на шейкере в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры и удаления растворителей остаток растворяли в ДМСО (3,0 мл) и фильтровали. Отфильтрованный раствор очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,01% муравьиной кислоты в воде-CH₃CN) с получением требуемого продукта I-123 (6,1 мг, 20,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,97 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,13-8,14 (br, 1H), 7,82 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J=5,7 Гц), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,45-3,46 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 489,4.

Пример 124.

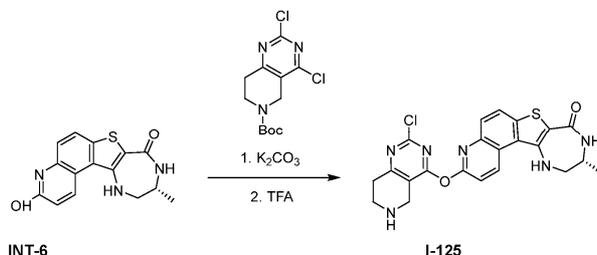


Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-124).

I-116 (180 мг, 0,367 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (154 мг, 0,733 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,027 г, 0,037 ммоль) и карбонат калия (152 мг, 1,100 ммоль) растворяли в 8 мл сухого ДМФА и дегазировали путем вакуумирования/обработки ультразвуком (2×), каждый заново наполняя аргоном. Реакционную смесь затем нагревали до 85°C с перемешиванием. После того как реакция считалась завершенной по результатам ЖХ/МС, смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали 3×DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением I-124 (16 мг, 0,032 ммоль, 8,84% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,17 (d, J=9,2 Гц, 1H), 9,34 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=11 Гц, 1H), 7,17 (br, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,79 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,60 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 125.



Синтез (R)-3-((2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8Н-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-125).

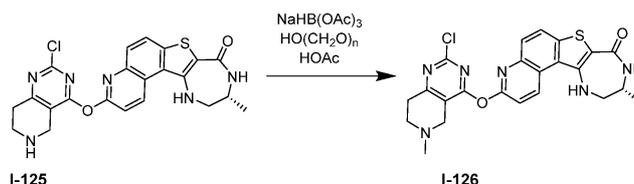
INT-6 (50 мг, 0,167 ммоль) суспендировали в 10 мл сухого ДМФА и продували азотом. Добавляли карбонат калия (0,231 г, 1,670 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 10 мин. К указанной смеси добавляли трет-бутил-2,4-дихлор-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-карбоксилат (61 мг, 0,200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали дополнительный 1 ч при 90°C. После завершения реакции по результатам ЖХ/МС, смесь выливали в насыщенный NH₄Cl, экстрагиро-

вали 3× DCM. Объединенные экстракты DCM сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на силикагеле. Неочищенное вещество затем очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-30% MeOH в EtOAc. Продукт-содержащие фракции объединяли, концентрировали и полученный остаток затем растворяли в TFA (1,162 мл, 15,08 ммоль) и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали, обрабатывали 3 мл NH₄OH (водн.) и полученное твердое вещество выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили под высоким вакуумом с получением I-125 в виде желтого твердого вещества (68 мг, 87% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 9,53 (br, 1H), 8,22 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,18 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,85 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (br, 1H), 4,45 (br, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,12 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,19 (d, 6,4 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 466,6.

Пример 126.



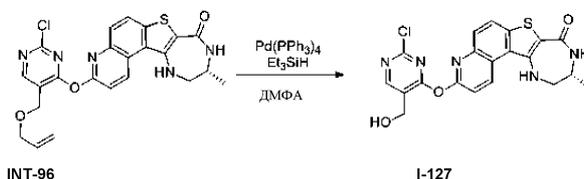
Синтез (R)-3-((2-хлор-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-126).

I-125 (0,1 г, 0,214 ммоль) растворяли в 3 мл смеси 1:2 MeOH-THF. Добавляли уксусную кислоту (0,025 мл, 0,428 ммоль) и формальдегид (0,080 мл, 1,071 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,136 г, 0,642 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли 1 мл воды, концентрировали и полученный остаток растворяли в 4 мл ДМСО и очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,1% TFA) с получением I-126 (0,05 г, 49% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,36 (d, J=11,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,65 (br, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,9 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 480,8.

Пример 127.



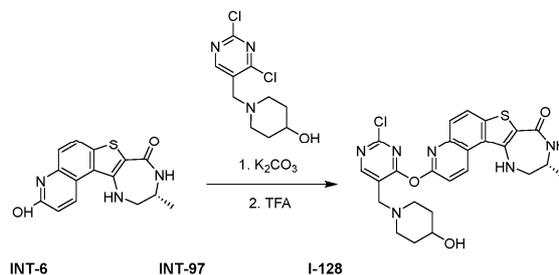
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-(гидроксиметил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-127).

К раствору INT-96 (60 мг, 0,1 ммоль) в диметилформамиде (2,0 мл), тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (14,4 мг, 0,01 ммоль) и триэтилсилане (72,4 мг, 0,6 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (4,0 мл) и экстрагировали смесью 10% метанол/дихлорметан (2×10 мл). Органический слой промывали водой (5 мл) с последующим промыванием насыщенным соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением I-127 (22 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 3,46 (brs, 1H), 3,60 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 5,66 (brs, 1H), 7,15 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,35 (d, J=8,8 Гц, 1H).

MS m/z (M+H): 442,4.

Пример 128.



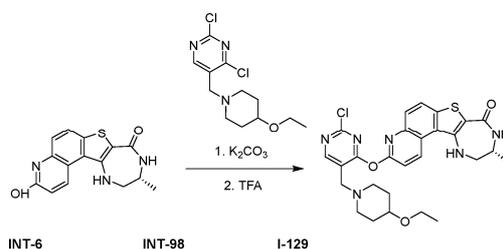
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-128).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (150,0 мг, 0,5 ммоль) в безводном ДМФА (7,5 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,6 мл, 0,6 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-97 (144,5 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (20 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-128 (30 мг, 11,4%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,15 (t, J=2,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=4,2 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47-3,45 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,30-2,11 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 525,0.

Пример 129.



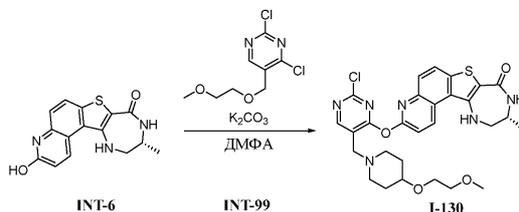
(R)-3-((2-Хлор-5-((4-этоксипиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-129).

К перемешиваемой суспензии INT-6 (131,0 мг, 0,44 ммоль) в безводном ДМФА (11 мл) добавляли t-BuOH (1 М в THF, 0,72 мл, 0,72 ммоль) при 0°C по каплям с получением коричневого раствора. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч при указанной температуре. INT-98 (128,0 мг, 0,44 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали I-129 (49,8 мг, 20,4%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,89 (brs, 1H), 9,39 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23-8,14 (m, 2H), 7,88 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,20-7,05 (m, 1H), 4,68-4,43 (m, 2H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,60-3,44 (m, 6H), 3,26-3,03 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,16-1,88 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,19-1,02 (m, 3H).

MS m/z (M+H): 553.

Пример 130.



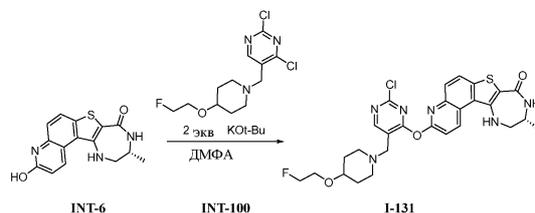
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-(2-метоксиэтоксипиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-130).

К раствору INT-6 (135,6 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат калия (625,9 мг, 4,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 10 мин. К полученной смеси INT-99 (145,0 мг, 0,4 ммоль) добавляли при 90°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой (15,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,05% NH₄HCO₃) с получением I-130 (14,5 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,35 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 3,52-3,39 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,20 (d, $J=5,4$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 583,4.

Пример 131.



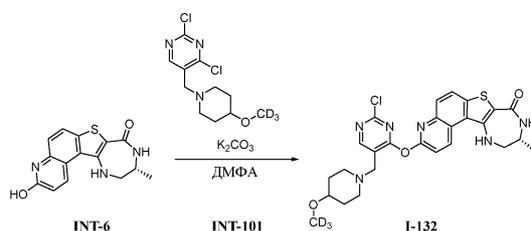
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-(2-фторэтоксипиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-131).

К раствору INT-6 (54,4 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1 М в THF, 0,4 мл, 0,4 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К полученной смеси INT-100 (56,0 мг, 0,2 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой (15,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,05% NH₄HCO₃) с получением I-131 (19,3 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,35 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,57 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,41 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,68 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,20 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 571,0.

Пример 132.



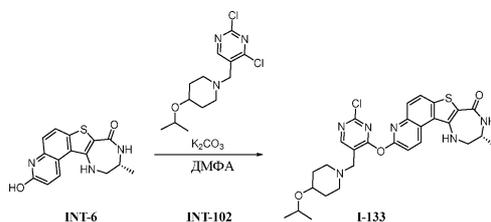
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-(метокси- d_3)пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazепино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-132).

К раствору INT-6 (107,2 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли карбонат калия (495,0 мг, 3,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 10 мин. К полученной смеси INT-101 (100,0 мг, 0,4 ммоль) добавляли при 90°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,05% NH₄HCO₃) с получением I-132 (7,6 мг, 4%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,35 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,64-3,53 (m, 3H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,20 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

MS m/z (M+H): 542,0.

Пример 133.



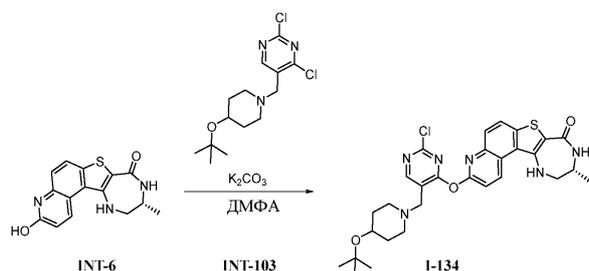
Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((4-изопропоксипиперидин-1-ил)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-133).

К раствору INT-6 (147,6 мг, 0,5 ммоль) в ДМФА (30,0 мл) добавляли карбонат калия (681,5 мг, 5,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 90°C в течение 10 мин. К полученной смеси INT-102 (150,0 мг, 0,5 ммоль) добавляли при 90°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой (30,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,05% NH₄HCO₃) с получением I-133 (24,2 мг, 10,2%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,67 (br, 1H), 8,17 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,70-3,63 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,0 Гц, 6 H).

MS m/z (M+H): 567,1.

Пример 134.



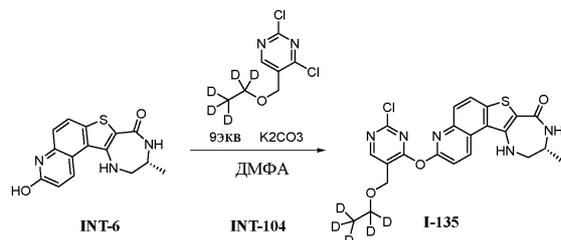
Синтез (R)-3-((5-((4-(трет-бутоксипиперидин-1-ил)метил)-2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-134).

К раствору INT-6 (158,0 мг, 0,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат калия (828,0 мг, 6,0 ммоль) при 90°C и перемешивали в течение 10 мин. К полученной смеси INT-103 (168,0 мг, 0,5 ммоль) добавляли и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой (30,0 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-95% MeCN/вода, 0,05% NH₄HCO₃) с получением I-134 (11,7 мг, 4%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,68-3,55 (m, 3H), 3,54-3,40 (m, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,13 (s, 9H).

MS m/z (M+H): 581,2.

Пример 135.



Синтез (R)-3-((2-хлор-5-((этоксид₅)метил)пиримидин-4-ил)окси)-10-метил-9,10,11,12-тетрагидро-8H-[1,4]дiazеино[5',6':4,5]тиено[3,2-f]хинолин-8-она (I-135).

К суспензии INT-6 (66 мг, 0,220 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли карбонат калия (274 мг, 1,980 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 10 мин. Добавляли раствор INT-104 (56 мг, 0,264 ммоль) в ДМФА (2,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя градиентом 1-15% MeOH-EtOAc, с получением I-135 (68 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,17 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,56-3,60 (m,

1H), 3,40-3,47 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,9 Гц, 3H).
MS m/z (M+H): 475,1.

Биологические примеры

Ниже описаны анализы *in vitro*, используемые для измерения биологической активности предложенных соединений в качестве селективных ингибиторов МК2.

Пример 136.

Анализ активируемой митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназы 2 Omnia® для оценки активности соединения.

Нижеприведенный протокол описывает киназный анализ с непрерывной считываемостью, оптимизированный для измерения активности соединений в отношении фермента р38а активированной протеинкиназой 2, активируемой митоген-активируемой протеинкиназой (МАРКАР-К2 или МК2). Дополнительные подробности данного анализа описаны Life Technologies, Carlsbad, CA на их сайте со следующим адресом URL: http://tools.lifetechnologies.com/content/sfs/manuals/omnia_kinase_assay_man.pdf.

[Реагент] использовали:

[МК-2] = 0,4 нМ,

[АТФ] = 10 мкМ и

[S/T3-Sox] = 10 мкМ (АТФ^{app}К_M = 10 мкМ).

Вкратце, 10X стоковые растворы МК2 (PV3317 от Life Technologies), 1.13X АТФ (AS001A) и конъюгированного с Sox пептидного субстрата S/T3-Sox (KZN1031) были приготовлены в 1X киназном реакционном буфере, состоящем из 20 мМ трис, рН 7,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 5 мМ β-глицерофосфата, 5% глицерина (10X, KB001A) и 0,2 мМ DTT (DS001A). Раствор фермента (5 мкл) добавляли к каждому ДМСО (5 мкл) или серийно разбавленным испытуемым соединениям, полученным в ДМСО, в 384-луночной белой микротитровальный планшет с не связывающей поверхностью (Corning, NY). Киназные реакции начинали с добавления 45 мкл смеси АТФ-пептидный субстрат S/T3-Sox и каждые 71 с в течение 120 мин контролировали при λ_{ex}360/λ_{em}485 в планшет-ридере Synergy H4 от BioTek (Winooski, VT) при комнатной температуре.

Фоновые сигналы из лунок, не содержащих контрольных ферментов, вычитали из всех кривых прогресса. Начальные линейные участки кривых чистого процесса подогнали под линейное уравнение с получением наклона и процента ингибирования (% ингибирования) при каждой концентрации соединения. Кривые чистого прогресса, полученные в течение первых 2 ч реакций, также подгоняли под восходящее одноэкспоненциальное уравнение (уравнение 1), с получением значений k_{obs} при каждой концентрации соединения. Участки % ингибирования по сравнению с концентрацией ингибитора подгонялись согласно уравнению доза-реакция (уравнение 2) с получением значения IC₅₀ и наклона Хилла, в то время как зависимости k_{obs} от концентрации ингибитора подгонялись под уравнение 3 (Eq. 3) с получением кажущегося значения k_{inact}/K_I с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM (Version 6,00; GraphPad San Diego, CA):

$$F = V_0 \frac{(1 - e^{-k_{obs}t})}{k_{obs}} \quad (\text{Eq. 1})$$

где F представляет собой интенсивность флуоресценции от считывателя планшета,
V₀ представляет собой постоянную, отражающую зависимость между показанием прибора и концентрацией продукта,
t представляет собой время,
e представляет собой число Эйлера,
k_{obs} представляет собой наблюдаемую константу скорости инактивации.

$$(\text{Eq. 2}) \quad \% \text{ ингибир.} = \frac{100}{1 + \left(\frac{IC_{50}}{[I]}\right)^n}$$

где % ингибир. представляет собой процент ингибирования,
IC₅₀ представляет собой половину максимальной ингибирующей концентрации,
[I] представляет собой концентрацию ингибитора,
n представляет собой наклон Хилла.

$$(\text{Eq. 3}) \quad k_{obs} = \frac{k_{inact} [I]}{K_I + [I]}$$

где k_{obs} представляет собой наблюдаемую константу скорости инактивации,
k_{inact} представляет собой константу скорости кажущейся инактивации,
K_I - кажущаяся константа ингибирования и
[I] представляет собой концентрацию ингибитора.

Результаты указанного анализа, показывающие IC₅₀ (т.е. концентрацию, при которой испытуемое соединение ингибирует фосфорилирование субстратного пептида на 50%), сообщают в наномолях. Ре-

зультаты активности испытуемых соединений показаны в табл. А в столбце, озаглавленном "МК2 IC₅₀".

Пример 137.

Масс-спектрометрический анализ для определения уровня ковалентной модификации МК2.

Соединения с I-1 по I-50 по изобретению анализировали в масс-спектрометрическом анализе для измерения их способности ковалентно модифицировать белок МК2. Процедура для указанного анализа следующая. Интактный белок МК2 (Invitrogen, кат. № PR5320A) инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре с 10-кратным избытком тестируемого соединения по отношению к белку. Аликвоты полученной смеси (по 6 мкл каждая) разбавляли 0,2% трифторуксусной кислотой (TFA, 10 мкл) перед микроочисткой C4 ZipTipping непосредственно на мишени MALDI с использованием синапиновой кислоты в качестве матрицы десорбции (10 мг/мл в 0,1% TFA:ацетонитрил 50:50, об./об.). Центроидную массу целевого белка в контрольном образце сравнивали с центроидной массой целевого белка, инкубированного с соединением. Сдвиг центроидной массы обработанного белка по сравнению с необработанным белком был разделен на молекулярную массу соединения. Это число соответствует процентному содержанию модифицированного белка (показатель доли общего целевого белка, ковалентно связанного с тестируемым соединением) после 1 ч инкубации. Результаты этого анализа представлены в табл. А в столбце "Модификация массы".

Соединения с I-51 по I-129 анализировали в масс-спектрометрическом анализе с использованием магнитных гранул для измерения их способности ковалентно модифицировать белок МК2. Процедура для указанного анализа следующая. Белок МК2 (Invitrogen, кат. № PR5320A) инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре с 10-кратным избытком тестируемого соединения по отношению к белку. 3 мкл магнитных гранул Ni-NTA добавляли к 6 мкл аликвотам образца, промывали, элюировали 0,2% трифторуксусной кислотой (TFA, 2 мкл) и непосредственно наносили на мишень MALDI с использованием синапиновой кислоты в качестве матрицы десорбции (10 мг/мл в 0,1% TFA:ацетонитрил 50:50, об./об.). Центроидную массу целевого белка в контрольном образце сравнивали с центроидной массой целевого белка, инкубированного с соединением. Сдвиг центроидной массы обработанного белка по сравнению с необработанным белком был разделен на молекулярную массу соединения. Это число соответствует процентному содержанию модифицированного белка (показатель доли общего целевого белка, ковалентно связанного с тестируемым соединением) после 1 ч инкубации. Результаты этого анализа представлены в табл. А в столбце "Модификация массы".

Пример 138.

Клеточный анализ МК2 - Обнаружение общего и фосфо-Hsp27 (Serine 78) с помощью MSD ИФА (Thp1).

Соединения согласно изобретению анализировали в клетках острого моноцитарного лейкоза человека Thp-1 для измерения ингибирования активности МК2. Клетки Thp-1 выращивали в культуральной среде, содержащей RPMI/10% FBS (фетальная бычья сыворотка)/0,05 mM 2-меркаптоэтанол. За 72 ч до анализа 8×10^4 клеток на лунку помещали в 96-луночный плоский планшет с 10 нг/мл форбол-12-миристан-13-ацетатом (PMA). Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C до тех пор, пока они не потребовались для анализа. Клеточные среды заменяли культуральной средой непосредственно перед анализом, в то время как получали разведения соединений. Получали стоковые растворы тестируемого соединения, 1 mM в ДМСО. 0,9 мкл тестируемого соединения добавляли к 300 мкл клеточной среды для начальной концентрации 3000 нМ. Трехкратные серийные разведения (1:3) проводили в клеточных аналитических средах до конечной концентрации 0,15 нМ. Клеточные среды отбрасывали, а затем добавляли 100 мкл среды, содержащей соединение. Полученный препарат инкубировали при 37°C в течение 1 ч.

Исследуемую клеточную среду для анализа, содержащую соединения, удаляли и клетки промывали один раз средой для анализа клеток. Клетки для анализа клеток, содержащие 50 нг/мл LPS (липолисахарид), добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 45 мин. После инкубации с LPS клетки промывали один раз PBS (забуференным фосфатом физиологическим раствором) и лизировали с помощью 60 мкл буфера для экстракции клеток (Invitrogen # FNN0011) плюс ингибитором протеазы и фосфатазы. Затем планшет хранили при -80°C до дальнейшего анализа. Набор для анализа ИФА фосфо(Ser78)/общий HSP27 MULTI-SPOT был приобретен у Meso Scale Delivery (MSD, кат. № K15128D). MSD обеспечило планшет, который был предварительно покрыт иммобилизованными антителами для фосфор-HSP27 (Ser78) и общего HSP27. Предварительно покрытый планшет MSD блокировали 150 мкл/лунку 3% BSA в буфере для промывки MSD. Препарат помещали в шейкер при комнатной температуре в течение 1 ч. Пока планшет ИФА блокировали, планшет для анализа клеток, хранящийся при -80°C, помещали в шейкер при 4°C на 1 ч до оттаивания. Блокированный планшет MSD промывали на машине для мойки планшетов, выбивали последний промывочный раствор с последующим добавлением 30 мкл лизата из планшета для анализа клеток. Препарат накрывали и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Лизат удаляли, планшет трижды промывали на машине для мойки планшетов, а последний промывочный буфер удаляли и заменяли детекторным антителом при 25 мкл/лунку (анти-общий HSP27, конъюгированный с электрохемилюминесцентным соединением, метка MSD SULFO-TAG, поставляемая в комплекте), изготовленной в 1% промывочном буфере BSA/MSD. Планшет инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре на шейкере с последующим 3 промываниями.

Последний промывочный буфер был удален. Добавили 150 мкл/лунку 1× MSD-буфера для считывания (4× буфера для считывания, поставляемого в комплекте) и планшет анализировали на MSD SECTOR® Imager для анализа. SECTOR® Imager измеряет интенсивность испускаемого света с получением количественной оценки фосфорилированного HSP27 (Ser78) и общего HSP27, присутствующего в образце. Относительный процент фосфопротеина в образце рассчитывают делением интенсивности сигнала фосфо-HSP27 на интенсивность сигнала общего HSP27, измеренную в каждой лунке. Анализ подгонки кривой выполнялся с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism для генерации EC_{50} на основе ингибирующих реакций индуцированного LPS отношения р-HSP27/общий HSP27, нормализованного к обработанным ДМСО контролям (установленным на 100%-ную интенсивность сигнала). Результаты данного анализа, показывающие EC_{50} (т.е. концентрацию, при которой тестируемое соединение ингибирует фосфорилирование Hsp27 на 50%), представлены в наномолярной форме. Результаты данного анализа представлены в табл. А в столбце "EC₅₀ передачи сигнала рHSP27" В табл. А показаны данные для выбранных соединений в различных анализах. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", обеспечивали $EC_{50}/IC_{50} \leq 100$ нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "В", обеспечивали EC_{50}/IC_{50} 101-500 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", обеспечивали EC_{50}/IC_{50} 501-999 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "D", обеспечивали $EC_{50}/IC_{50} \geq 000$ нМ. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "Е", обеспечивали модификацию массы $\geq 70\%$; соединения, имеющие активность, обозначенную как "F", обеспечивали модификацию массы 31-69%; соединения, имеющие активность, обозначенную как "G", обеспечивали модификацию массы $\leq 30\%$.

Таблица А

Номер	МК2 IC ₅₀	Модификация массы	EC ₅₀ передачи сигнала рHSP27
I-1	A	F	A
I-2	A	G	D
I-3	A	G	D
I-4	A	G	D
I-5	A	G	D
I-6	A	G	
I-7	A	F	A
I-8	A	G	D
I-9	A	E	A
I-10	A	G	B
I-11	A	F	A
I-12	C	G	
I-13	D	G	D
I-14	A	G	D
I-15	A	G	D
I-16	A	E	A
I-17	A	F	D
I-18	A	F	B

I-19	A	G	
I-20	A	G	D
I-21	A	G	D
I-22	A	F	C
I-23	A	G	
I-24	C	G	D
I-25	A	F	A
I-26	A	E	D
I-27	A	G	A
I-28	A	E	D
I-29	A	G	D
I-30	A	E	B
I-31	D	F	D
I-32	A	F	B
I-33	C	F	D
I-34	C	G	D
I-35	B	F	C
I-36	C	G	D
I-37	A	F	B
I-38	A	G	D
I-39	A	G	B
I-40	A	G	A
I-41	A	G	B
I-42	A	G	C
I-43	A	G	C
I-44	A	G	B
I-45	A	G	D
I-46	A	F	C
I-47	A	F	B
I-48	A	F	D
I-49	A	G	B
I-50	A	F	C
I-51	A	F	A
I-52	B	F	A
I-53	A	F	B
I-54	A	E	D
I-55	B	G	D
I-56	A	E	A
I-57	A	E	A
I-58	A	E	A
I-59	A	E	C

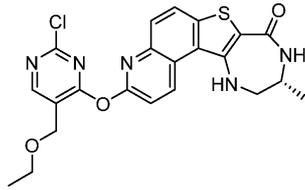
I-60	A	F	B
I-61	A	G	D
I-62	A	E	B
I-63	A	E	A
I-64	A	E	D
I-65	A	E	B
I-66	A	F	B
I-67	A	F	B
I-68	A	E	A
I-69	A	G	
I-70	A	E	A
I-71	A	E	A
I-72	A	G	D
I-73	A	G	D
I-74	A	E	A
I-75	A	E	A
I-76	A	E	D
I-77		E	
I-78		E	
I-79	A	E	B
I-80	A	E	A
I-81	A	E	B
I-82	B	E	B
I-83	B	E	A
I-84	B		A
I-85	B	E	A
I-86	A	E	A
I-87	B	E	A
I-88	D	F	
I-89	B	E	A
I-90	B	E	A
I-91	A	E	A
I-92	B	E	A
I-93	B	E	A
I-94	B	E	D
I-95	B	E	A
I-96	B	F	A
I-97	C	F	C
I-98	B	E	B
I-99	A		A
I-100	B	E	A

I-101	A		A
I-102	A	E	A
I-103	A	E	B
I-104	C		D
I-105	A	E	B
I-106	B		A
I-107	B	E	A
I-108	B	E	B
I-109	B		
I-110	B	E	A
I-111	A	E	B
I-112	A	E	B
I-113	B	E	A
I-114	B	E	A
I-115	B	E	D
I-116	A	E	A
I-117	A		A
I-118	C	E	B
I-119	A	F	A
I-120	B	E	B
I-121	B	F	C
I-122	A	E	B
I-123	A		A
I-124	A	E	B
I-125	A	E	A
I-126	A	E	A
I-127	B	F	C
I-128	B	E	B
I-129	B	E	A
I-130	B	E	A
I-131	A	E	A
I-132	A	E	A
I-133	B	E	A
I-134	B	E	A
I-135	B	E	B

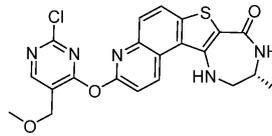
Несмотря на то, что был описан ряд вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что приведенные основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов реализации, в которых используются соединения и способы настоящего изобретения. Поэтому будет понятно, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

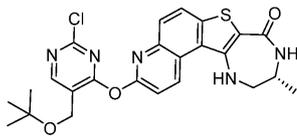
1. Соединение, выбранное из:



I-82



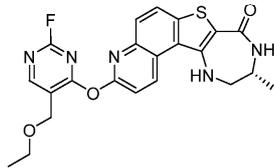
I-96



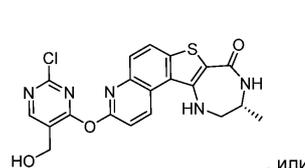
I-97



I-100

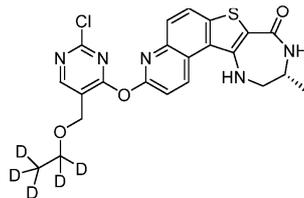


I-121



I-127

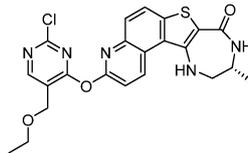
, или



I-135;

или его фармацевтически приемлемая соль.

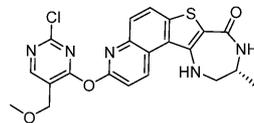
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-82

или его фармацевтически приемлемая соль.

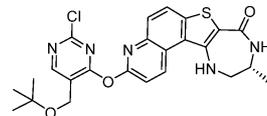
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-96

или его фармацевтически приемлемая соль.

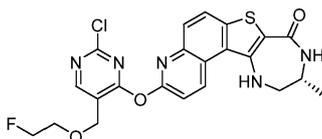
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-97

или его фармацевтически приемлемая соль.

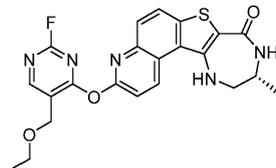
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-100

или его фармацевтически приемлемая соль.

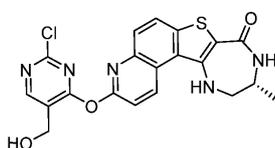
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-121

или его фармацевтически приемлемая соль.

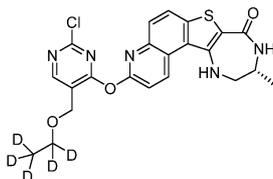
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-127

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



I-135

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция для лечения опосредованного МАРКАР киназой 2 (МК2) заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, содержащая соединение по п.2 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

10. Фармацевтическая композиция для лечения опосредованного МАРКАР киназой 2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, содержащая соединение по любому из пп.3-8 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

11. Способ лечения опосредованного МАРКАР киназой 2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту композиции по любому из пп.9, 10, где опосредованное МАРКАР киназой 2 заболевание или нарушение представляет собой псориаз, ревматоидный артрит, псориазный артрит или анкилозирующий спондилоартрит.

12. Способ по п.11, включающий этап введения указанному пациенту композиции по п.9.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой псориаз.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

15. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой псориазный артрит.

16. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное опосредованное МК2 заболевание или нарушение представляет собой анкилозирующий спондилоартрит.

