

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291439 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.09

(51) Int. Cl. A61P 25/00 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.07

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ ДИЗАВТОНОМИИ

(31) 62/947,049

(32) 2019.12.12

(33) US

(86) PCT/US2020/063612

(87) WO 2021/118929 2021.06.17

(71) Заявитель:
ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Чжан Наньцзин, Арнольд Майкл А.,
Дакка Амал, Кэри Гари Митчелл,
Луонг Том Туан, Моррилл Кристи,
Нарэсимхен Джейна, Нарышкин
Николай А., Тёрпофф Энтони, Ван
Цзяши, Чжан Сяоянь (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, пригодным для улучшения сплайсинга пре-мРНК в клетке. В частности, другой аспект настоящего описания относится к замещенным тино[3,2-d]пиридиновым соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, а также к способам применения для лечения или облегчения семейной дизаутономии.

A1

202291439

202291439

A1

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ ДИЗАВТОНОМИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/947,049, поданной 12 декабря 2019 г.

5 ЗАЯВЛЕНИЕ О СОГЛАШЕНИИ О СОВМЕСТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Раскрытый предмет изобретения был разработан, а заявленное изобретение было создано одной или несколькими сторонами или от имени одной или нескольких сторон соглашения о совместных исследованиях, которое действовало на дату или до фактической даты подачи заявки на заявленное изобретение. Заявленное изобретение создано в результате мероприятий, проведенных в рамках соглашения о совместных исследованиях. Сторонами соглашения о совместных исследованиях являются РТС Therapeutics, Inc. и The General Hospital Corporation, осуществляющая свою деятельность под наименованием Massachusetts General Hospital.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

15 Один аспект настоящего описания относится к соединениям, применимым для улучшения сплайсинга пре-мРНК в клетке. В частности, другой аспект настоящего описания относится к замещенным тиено[3,2-d]пиридиновым соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, а также к способам применения для лечения или облегчения семейной дизавтономии.

20 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семейная дизавтономия (FD) представляет собой врожденную сенсорную и вегетативную нейропатию (HSAN) центральной и периферической нервной системы, характеризующуюся широко распространенной сенсорной и вариабельной вегетативной дисфункцией. FD влияет на развитие нейронов и связана с прогрессирующей дегенерацией нейронов. Это затрагивает множество систем, что приводит к заметному снижению качества жизни и преждевременной смерти. FD вызвана мутациями в гене IKBKAP (также называемом ELP1), и во всех случаях, описанных на сегодняшний день, существует по меньшей мере один аллель, несущий мутацию Т до С в положении 6 в интроне 20, что приводит к уникальной картине тканеспецифичного пропуска экзона.

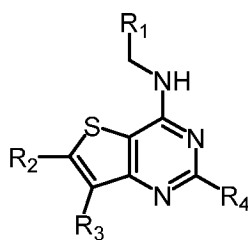
Производные кинетина, пригодные для терапевтического целевого воздействия на механизмы сплайсинга пре-мРНК и лечения FD, описаны в международной

патентной заявке № WO2016/115434, раскрытие которой в полном объеме включено посредством ссылки.

Все другие документы, на которые дается отсылка в настоящей заявке, включены в нее посредством ссылки, как если бы они были изложены в настоящей заявке в полном объеме.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

один аспект настоящего описания включает в себя соединения, содержащие соединение формулы (I):



(I)

или его форму, при этом R₁, R₂, R₃ и R₄ определены в настоящем документе.

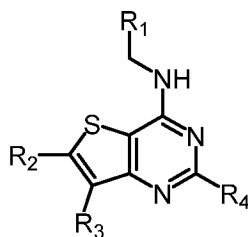
Один аспект настоящего описания включает способ применения соединения формулы (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения FD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы или композиции.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения FD у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для производства лекарственного средства для лечения или облегчения FD у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Один аспект настоящего описания относится к соединениям, содержащим соединение формулы (I):



(I)

или его форму, причем:

R₁ представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями;

R_{1a} представляет собой циано, галоген, гидроксигруппу, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил, дейтеро-C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил,

причем в каждом случае C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и

причем в каждом случае C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил и гетероцикл необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию;

R_{2a} представляет собой циано, галоген, гидроксигруппу, оксо, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил, дейтеро-C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси, карбоксил, амино, C₁₋₆-алкил-амино, галоген-C₁₋₆-алкил-амино, дейтеро-C₁₋₆-алкил-амино, (C₁₋₆-алкил)₂-амино, C₃₋₁₀-циклоалкил-амино, арил-амино, гетероцикл-амино, гетероарил-амино, C₁₋₆-алкил-тио, C₁₋₆-алкил-сульфонил, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил,

причем в каждом случае C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a'} заместителями;

R_{2a'} представляет собой циано, галоген, гидроксигруппу, оксо, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил, дейтеро-C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси;

R₃ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксигруппу, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, амино, C₁₋₆-алкил-амино, (C₁₋₆-алкил)₂-амино, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил,

5 причем в каждом случае C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями;

R_{3a} представляет собой циано, галоген, гидроксигруппу, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси; и

10 R₄ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксигруппу, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, карбамоил, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил или гетероцикл,

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

15 Один аспект включает в себя соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

20 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой арил, необязательно замещенный одним R_{1a} заместителем.

25 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтила, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

30 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен одним R_{1a} заместителем.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₁ представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 1*H*-1,2,3-триазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, бензофуридила и хинолинила, причем в каждом случае гетероарил
10 необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 1*H*-1,2,3-триазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, бензофуридила и хинолинила, причем в каждом случае гетероарил
15 необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 1*H*-1,2,3-триазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, бензофуридила и хинолинила, причем в каждом случае гетероарил
20 необязательно замещен одним R_{1a} заместителем.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 1*H*-1,2,3-триазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, бензофуридила и хинолинила, причем в каждом случае гетероарил
25 необязательно замещен двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила,

1*H*-имидазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо
5 выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуририла, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными R_{1a}
10 заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуририла, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним R_{1a} заместителем.
15

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуририла, тиофенила, 1*H*-пирролила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 2*H*-1,2,3-триазолила, 1*H*-тетразолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.
20

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиразол-1-ила, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пиразол-5-ила, 1*H*-имидазол-1-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-2-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-1-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, тетразол-5-ила, 1,2,3-триазол-4-ила,
25 30

1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиразин-2-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила и хинолин-4-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиафен-2-ила, тиафен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиразол-1-ила, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пиразол-5-ила, 1*H*-имидазол-1-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-2-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-1-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, тетразол-5-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиразин-2-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила и хинолин-4-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиафен-2-ила, тиафен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиразол-1-ила, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пиразол-5-ила, 1*H*-имидазол-1-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-2-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-1-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, тетразол-5-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиразин-2-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила и хинолин-4-

ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним R_{1a} заместителем.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, 5 тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиразол-1-ила, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пиразол-5-ила, 1*H*-имидазол-1-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-1-ила, 1*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-2-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-1-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-3-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 10 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2 оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, тетразол-5-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, 1,2,3-триазол-5-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиразин-2-ила, 15 пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила и хинолин-4-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, 20 тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пиразол-5-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2 оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3- 25 оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила и пиразин-2-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₁ 30 представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пиразол-5-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-

ила, 1,2 оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила и пиазин-2-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним или двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

5 Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_1 представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиазол-3-ила, 1*H*-пиазол-4-ила, 1*H*-пиазол-5-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2 оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила и пиазин-2-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен одним R_{1a} заместителем.

15 Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_1 представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 1*H*-пиррол-2-ила, 1*H*-пиррол-3-ила, 1*H*-пиазол-3-ила, 1*H*-пиазол-4-ила, 1*H*-пиазол-5-ила, 1*H*-имидазол-2-ила, 1*H*-имидазол-4-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ила, 1*H*-тетразол-5-ила, 1,2-тиазол-4-ила, 1,2-тиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-4-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-3-ила, 1,2 оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила и пиазин-2-ила, причем в каждом случае гетероарил необязательно замещен двумя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

25 Один аспект включает в себя соединение формулы (I), где R_{1a} представляет собой циано, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, дейтеро- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид.

Другой аспект включает в себя соединение формулы (I), причем R_{1a} представляет собой галоген или C_{1-6} алкил.

30 Другой аспект включает в себя соединение формулы (I), причем R_{1a} представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора, брома и йода.

Другой аспект включает в себя соединение формулы (I), причем R_{1a} представляет собой фтор.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{1a} представляет собой метил.

5 Один аспект включает в себя соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил, причем в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями и
10 причем в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и гетероциклил необязательно может содержать хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию, причем в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и гетероциклил необязательно может содержать хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию.

15 Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород.

 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо
20 выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} алкил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию.

 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо
25 выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} алкил содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) конфигурацию.

 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо
30 выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} алкил содержит хиральный углерод, имеющий (*S*) конфигурацию.

 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой
30 C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо
 выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} алкил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} -алкил содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} -алкил содержит хиральный углерод, имеющий (*S*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила и пентила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила и пентила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_2 представляет собой C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила и пентила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем C_{1-6} -алкил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*S*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем гетероциклил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем гетероциклил содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) конфигурацию.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₂ представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем гетероциклил содержит хиральный углерод, имеющий (*S*) конфигурацию.

5 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₂ представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидинила, оксетанила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, оксазолидинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 2Н-пиранила, тетрагидропиранила, морфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-оксазинан-2-он-ила и азепанила, необязательно
10 замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₂ представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидинила и пирролидинила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо
15 выбранными R_{2a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₂ представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидин-2-ила, азетидин-3-ила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, пиразолидин-1-ила, пиразолидин-2-ила, пиразолидин-3-ила, пиразолидин-4-ила, пиразолидин-5-ила, тетрагидрофуран-1-ила,
20 тетрагидрофуран-2-ила, оксазолидин-2-ила, оксазолидин-4-ила, оксазолидин-5-ила, тиазолидин-2-ила, тиазолидин-4-ила, тиазолидин-5-ила, изотиазолидин-3-ила, изотиазолидин-4-ила, изотиазолидин-5-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, пиперазин-2-ила, пиперазин-3-ила, 2Н-пиран-2-ила, 2Н-пиран-3-ила, 2Н-пиран-4-ила, 2Н-пиран-5-ила, 2Н-пиран-6-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила,
25 тетрагидропиран-4-ила, морфолин-2-ила, морфолин-3-ила, морфолин-4-ила, 1,3-оксазинан-2-ила, 1,3-оксазинан-3-ила, 1,3-оксазинан-4-ила, 1,3-оксазинан-2-он-6-ила, азепан-1-ила, азепан-2-ила, азепан-3-ила и азепан-4-ила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями.

30 Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R₂ представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидин-3-ила и пирролидин-3-ила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями.

- Один аспект включает соединение формулы (I), где R_{2a} представляет собой циано, галоген, гидроксид, оксо, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, дейтеро- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, карбоксил, амино, C_{1-6} алкил-амино, галоген- C_{1-6} алкил-амино, дейтеро- C_{1-6} алкил-амино, $(C_{1-6}алкил)_2$ -амино,
- 5 C_{3-10} циклоалкил-амино, арил-амино, гетероциклил-амино, гетероарил-амино, C_{1-6} алкил-тио, C_{1-6} алкил-сульфонил, C_{3-10} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил, причем в каждом случае C_{3-10} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.
- 10 Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, амино, C_{1-6} алкил-амино, C_{3-10} циклоалкил-амино, C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил, причем в каждом случае C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.
- 15 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора, брома и йода.
- Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой фтор.
- Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a}
- 20 представляет собой гидроксид.
- Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила.
- Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой метил.
- 25 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси и трет-бутокси.
- Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой метокси.
- 30 Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой амино.
- Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил-амино, причем C_{1-6} алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой метил-амино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_{2a} представляет собой C_{3-10} циклоалкил-амино, причем C_{3-10} циклоалкил выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, причем в каждом случае C_{3-10} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой циклобутил-амино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_{2a} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, причем C_{3-10} циклоалкил выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, причем в каждом случае C_{3-10} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой циклопропил, причем в каждом случае C_{3-10} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{2a} представляет собой гетероциклил, выбранный из гетероциклила, выбранного из азетидинила, оксетанила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, оксазолидинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 2Н-пиранила, тетрагидропиранила, морфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-оксазинан-2-он-ила и азепанила, причем в каждом случае гетероциклил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой 1,3-оксазинан-2-он-ил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой гетероциклил, выбранный из гетероциклила, выбранного из азетидин-2-ила, азетидин-3-ила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, пиразолидин-1-ила, пиразолидин-2-ила, пиразолидин-3-ила, пиразолидин-4-ила, пиразолидин-5-ила, тетрагидрофуран-1-ила, тетрагидрофуран-2-ила, оксазолидин-2-ила, оксазолидин-4-ила, оксазолидин-5-ила, тиазолидин-2-ила, тиазолидин-4-ила, тиазолидин-5-ила, изотиазолидин-3-ила, изотиазолидин-4-ила, изотиазолидин-5-ила, пирролидин-2-ила,

пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, пиперазин-2-ила, пиперазин-3-ила, 2Н-пиран-2-ила, 2Н-пиран-3-ила, 2Н-пиран-4-ила, 2Н-пиран-5-ила, 2Н-пиран-6-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, морфолин-2-ила, морфолин-3-ила, морфолин-4-ила, 1,3-оксазинан-2-ила, 1,3-оксазинан-3-ила, 1,3-оксазинан-4-ила, 1,3-оксазинан-2-он-6-ила, азепан-1-ила, азепан-2-ила, азепан-3-ила и азепан-4-ила, причем в каждом случае гетероциклил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными $R_{2a'}$ заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), отличающееся тем, что R_{2a} представляет собой 1,3-оксазинан-2-он-6-ил.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильная группа, C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, амино, C_{1-6} -алкил-амино, $(C_{1-6}$ -алкил)₂-амино, C_{3-10} -циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил, причем в каждом случае C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой водород, циано, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкил или арил, причем в каждом случае C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил или арил, необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой водород.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора, брома и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой бром.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой гидроксильная группа.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила и этила, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

5 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой C_{1-6} алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси и трет-бутокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой метокси.

10 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

15 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтаила, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

20 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями.

Один аспект включает соединение формулы (I), причем R_{3a} представляет собой циано, галоген, гидроксиль, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси.

25 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{3a} представляет собой галоген или C_{1-6} алкокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{3a} представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора, брома и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{3a} представляет собой хлор.

30 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{3a} представляет собой C_{1-6} алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси и трет-бутокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R_{3a} представляет собой метокси.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, карбамоил, C₃₋₁₀циклоалкил, арил или гетероцикл.

5 Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой водород, циано, галоген, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, карбамоил, C₃₋₁₀циклоалкил или арил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой водород.

10 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора, брома и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой галоген, выбранный из хлора и брома.

15 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой C₁₋₆алкил, выбранный из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой C₁₋₆алкил, выбранный из метила и этила.

20 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой галоген-C₁₋₆алкил, причем C₁₋₆алкил выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила, частично или полностью замещенного одним или более атомами галогена, где это разрешено доступными валентностями.

25 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой галоген-C₁₋₆алкил, причем C₁₋₆алкил представляет собой метил, замещенный тремя атомами фтора.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой карбамоил.

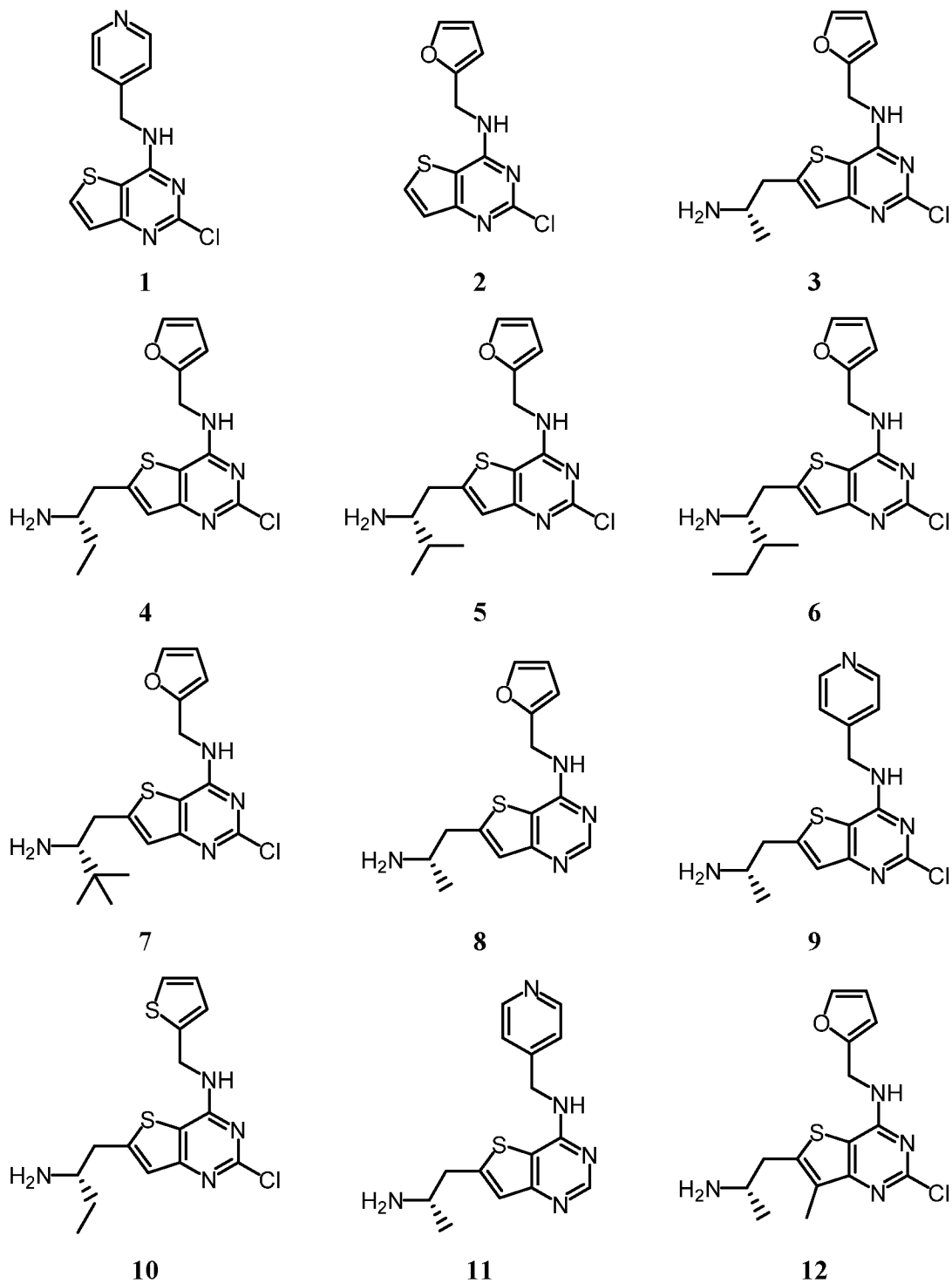
30 Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила.

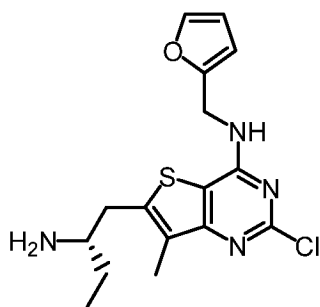
Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой циклопропил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет арил, выбранный из фенила и нафтила.

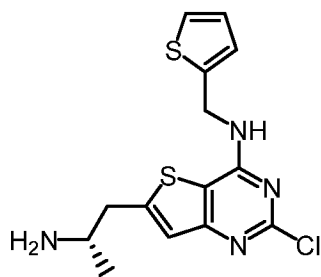
Другой аспект включает соединение формулы (I), причем R₄ представляет собой фенил.

Один аспект соединения формулы (I) или его формы включает соединение, выбранное из группы, состоящей из:

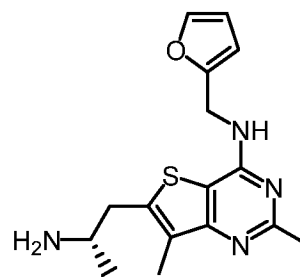




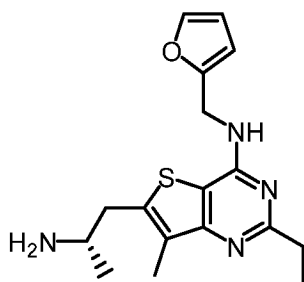
13



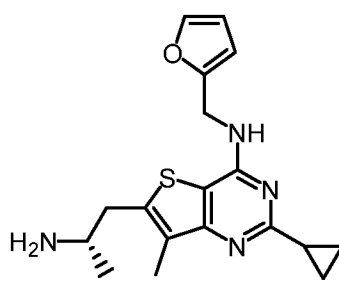
14



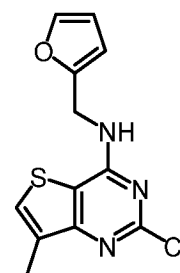
15



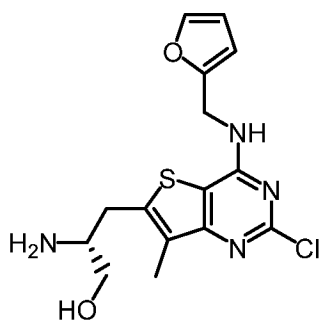
16



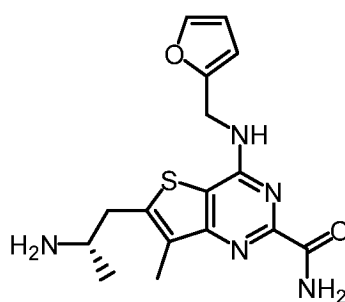
17



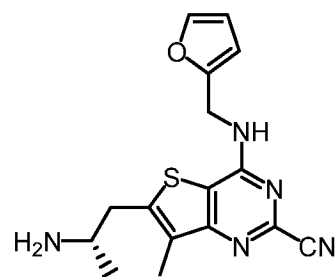
18



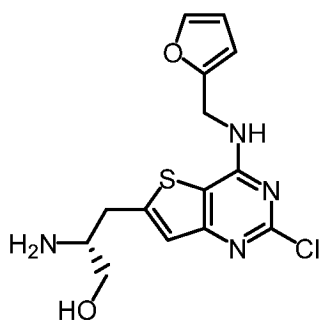
19



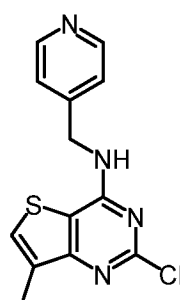
20



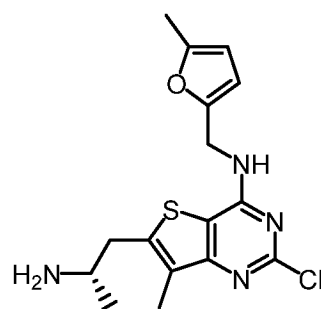
21



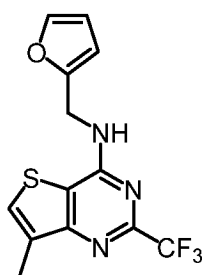
22



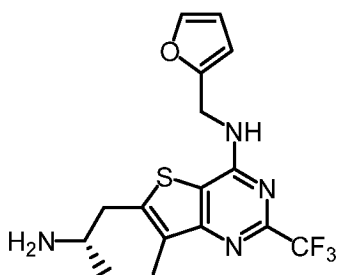
23



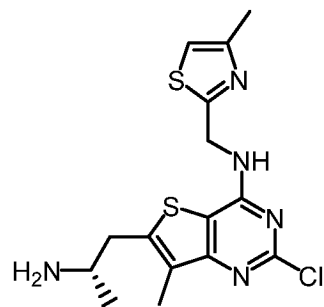
24



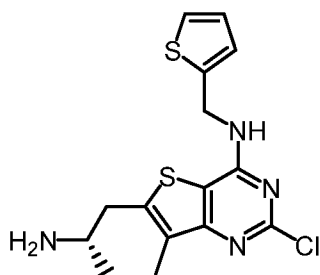
25



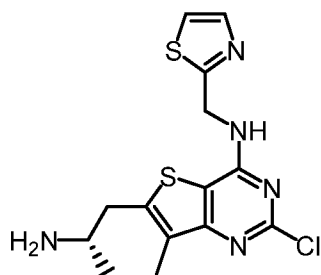
26



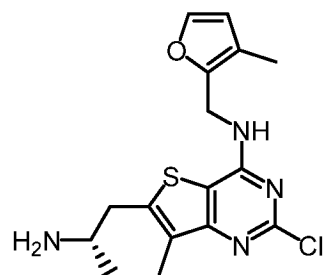
27



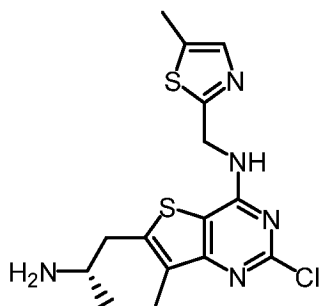
28



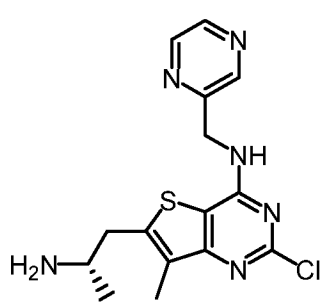
29



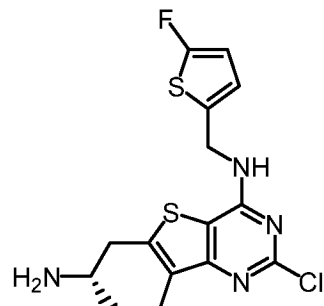
30



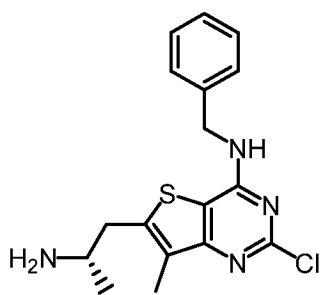
31



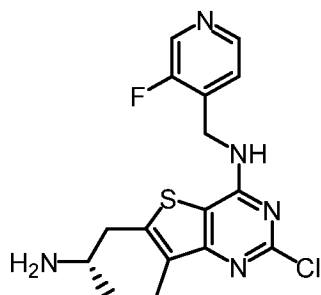
32



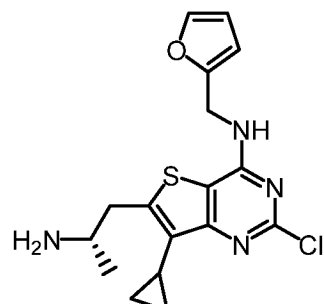
33



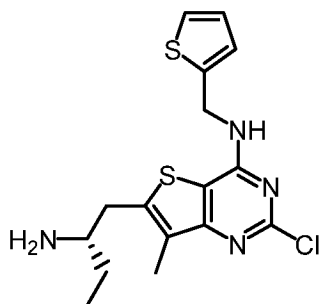
34



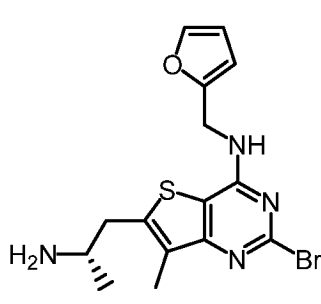
35



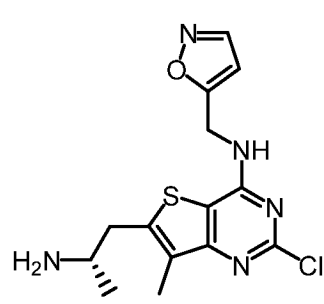
36



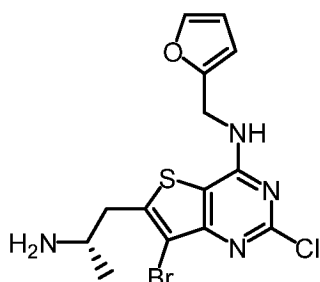
37



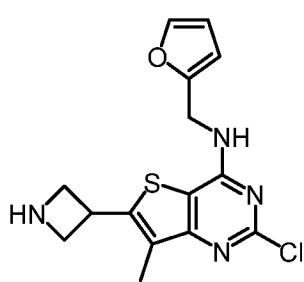
38



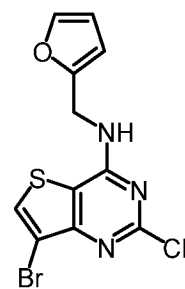
39



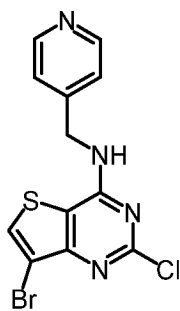
40



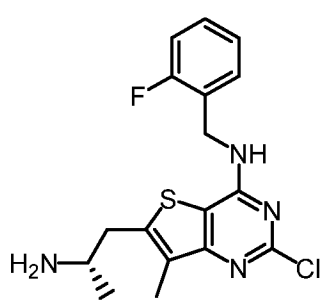
41



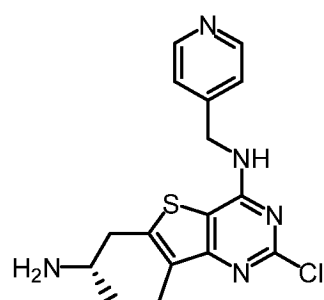
42



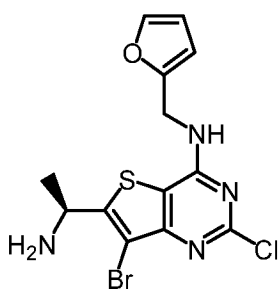
43



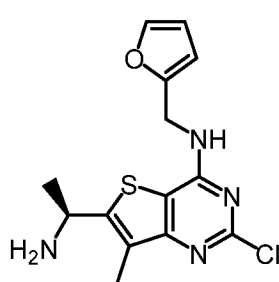
44



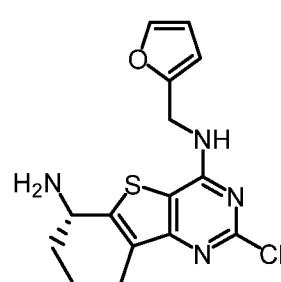
45



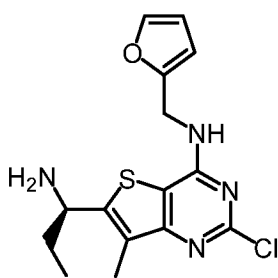
46



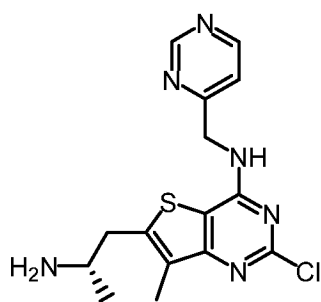
47



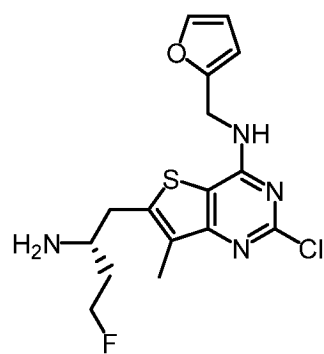
48



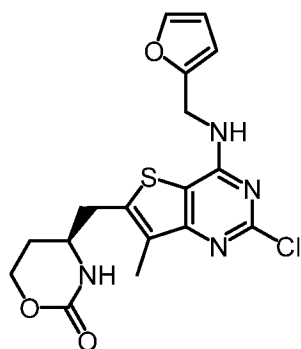
49



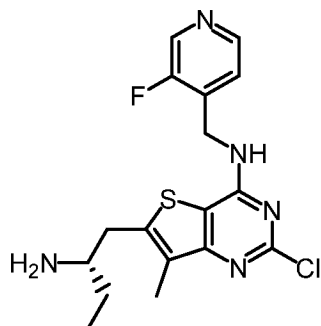
50



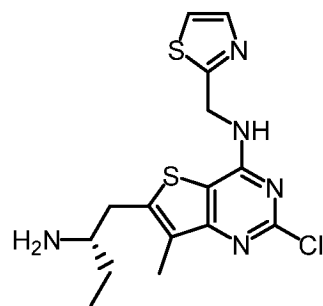
51



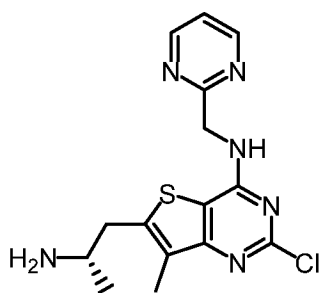
52



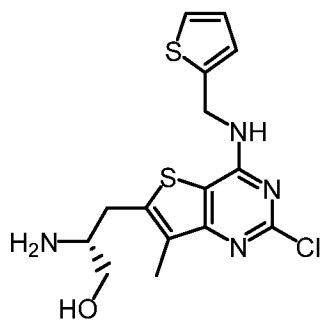
53



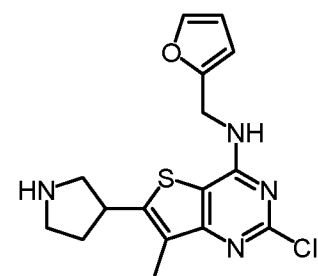
54



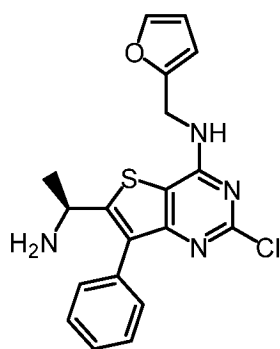
55



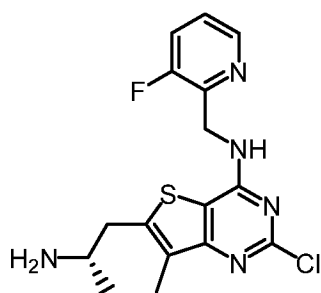
56



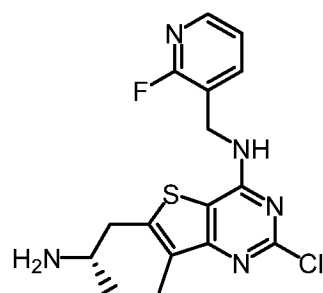
57



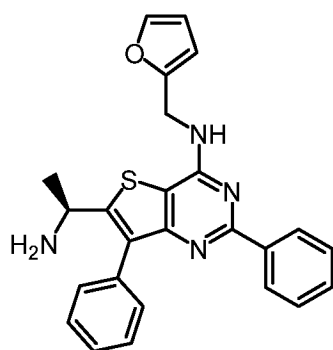
58



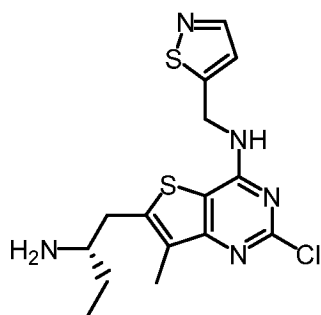
59



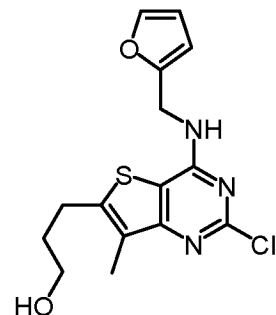
60



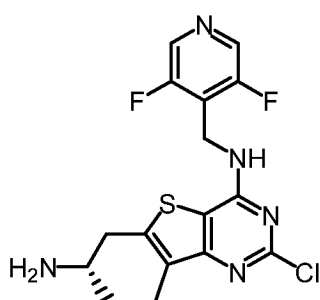
61



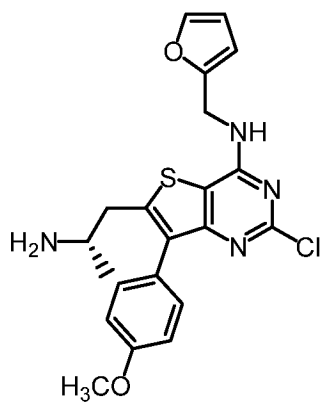
62



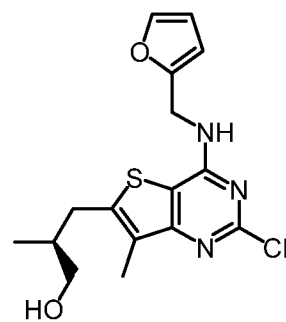
63



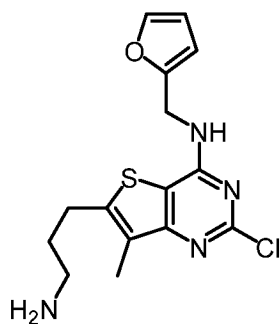
64



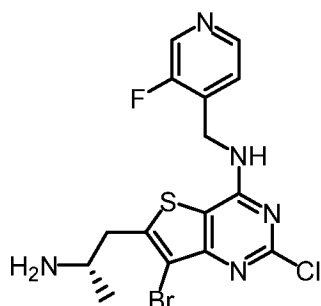
65



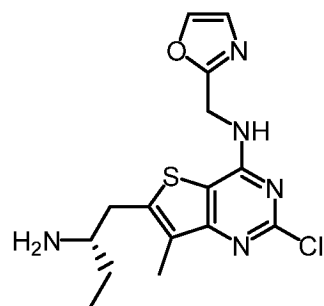
66



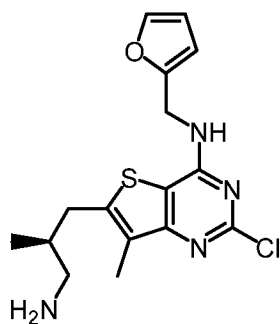
67



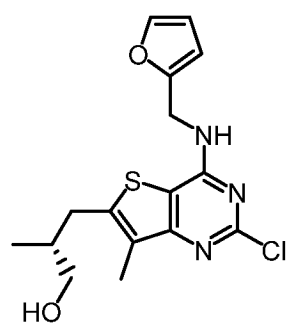
68



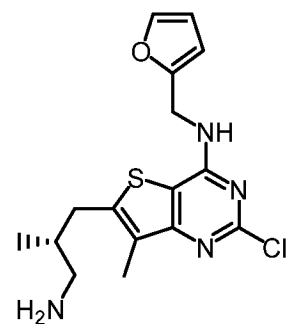
69



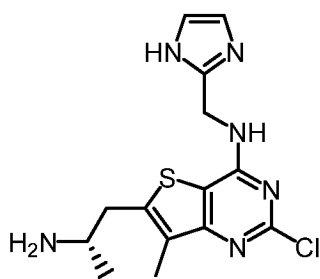
70



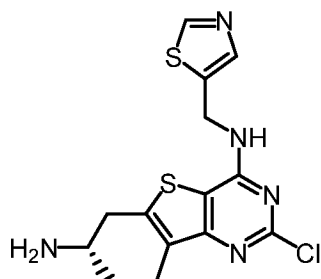
71



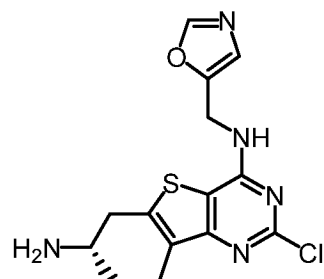
72



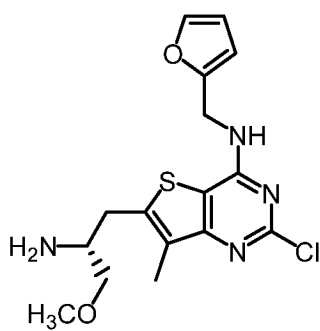
73



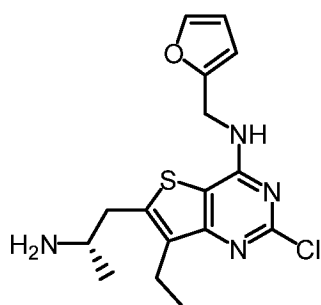
74



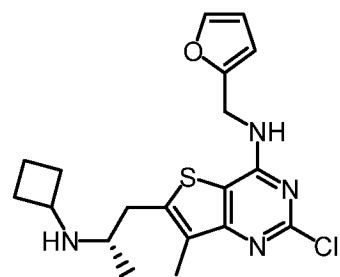
75



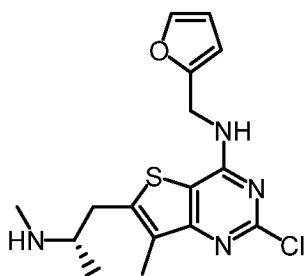
76



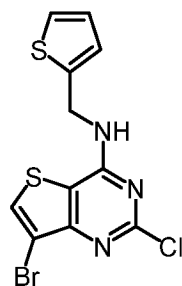
77



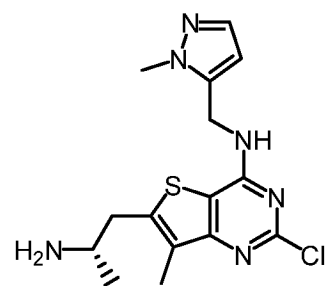
78



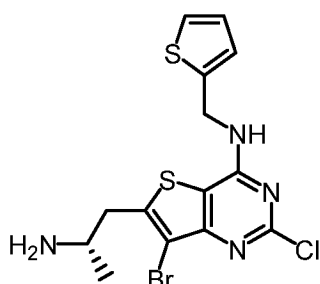
79



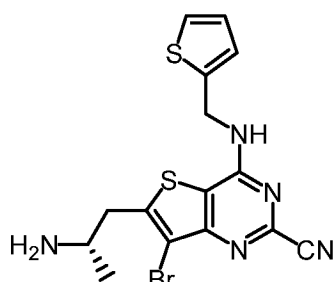
80



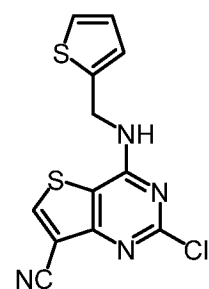
81



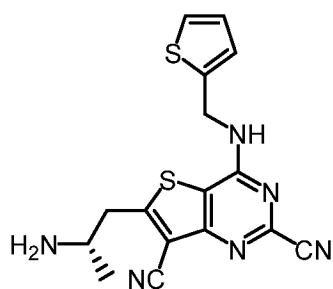
82



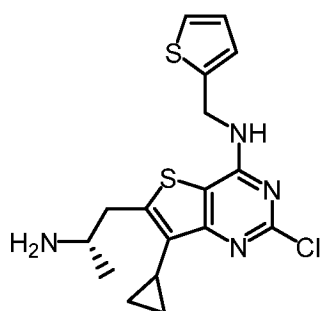
83



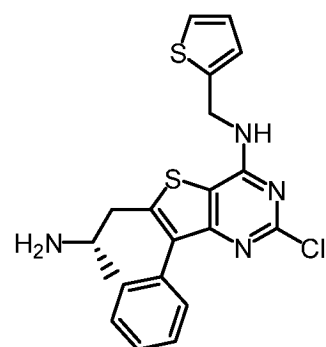
84



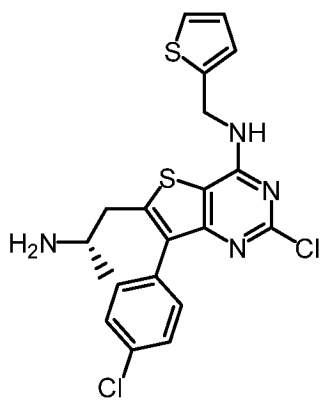
85



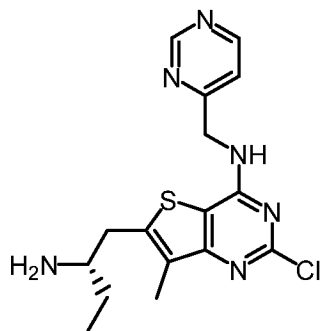
86



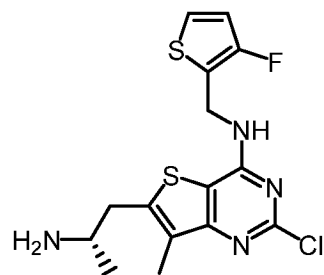
87



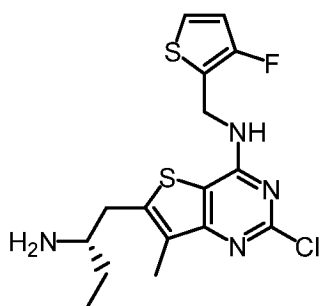
88



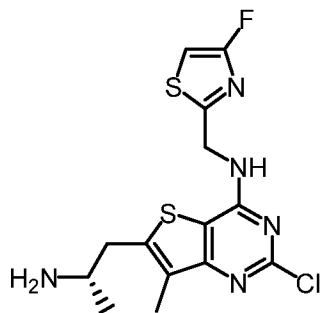
89



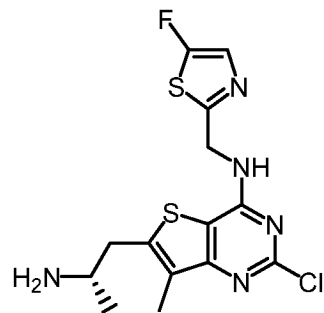
90



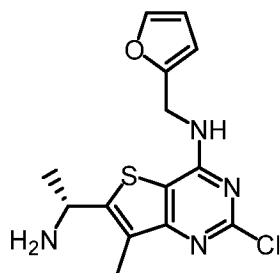
91



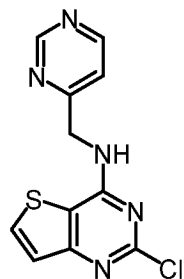
92



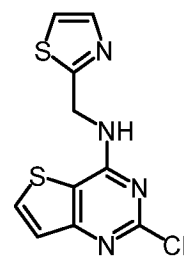
93



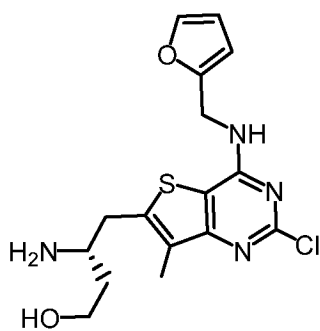
94



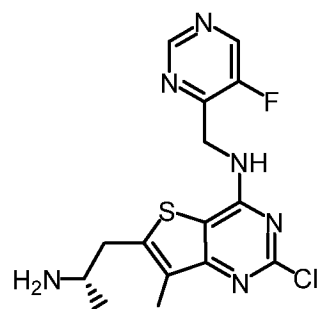
95



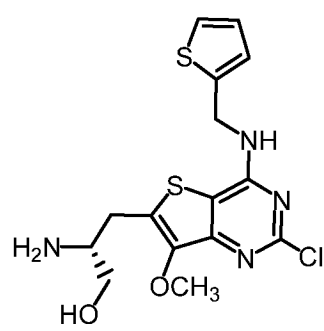
96



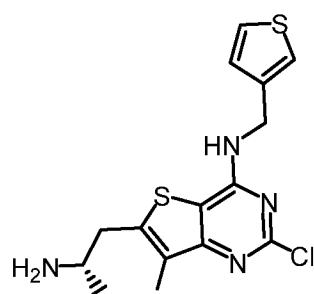
97



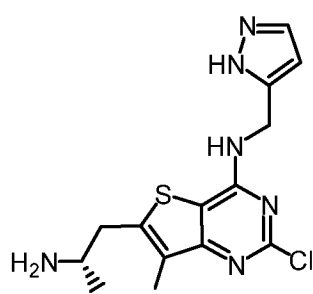
98



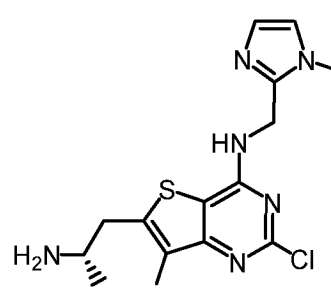
99



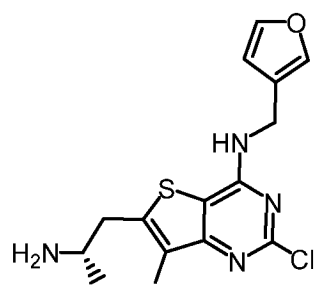
100



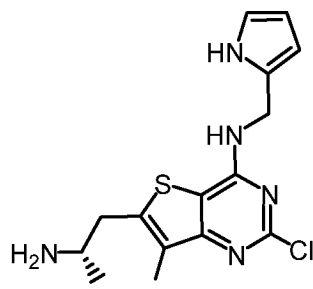
101



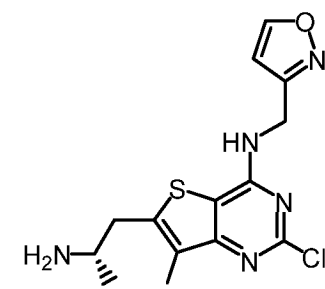
102



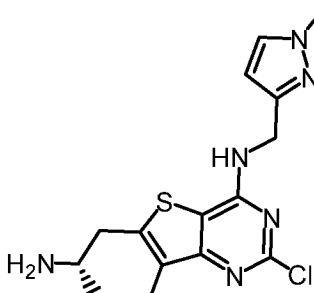
103



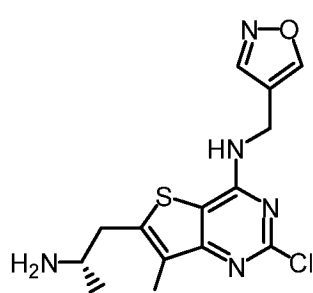
104



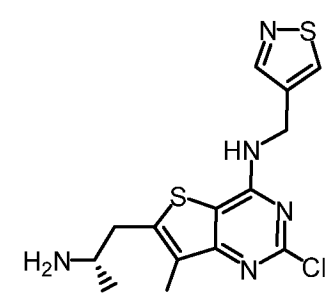
105



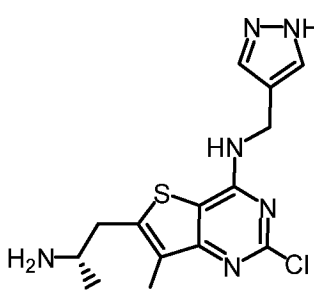
106



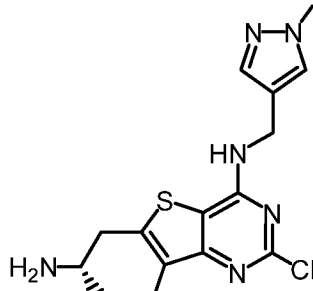
107



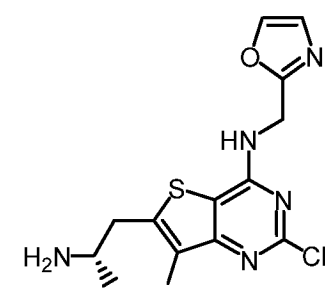
108



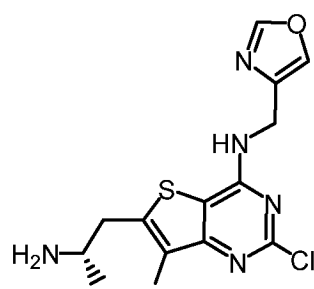
109



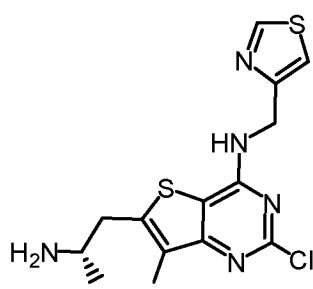
110



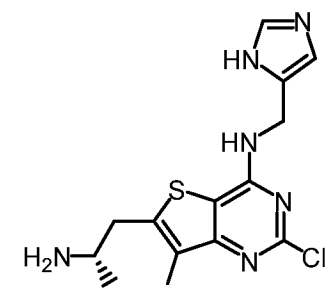
111



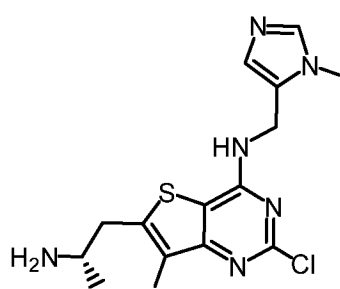
112



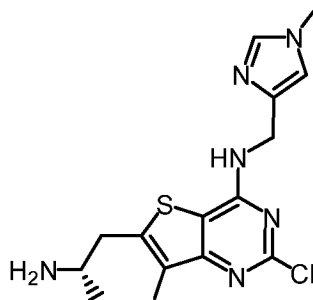
113



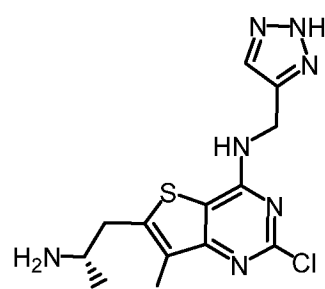
114



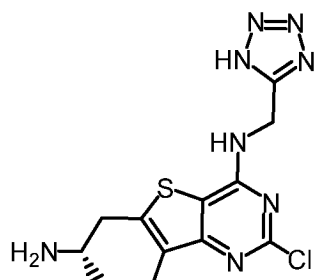
115



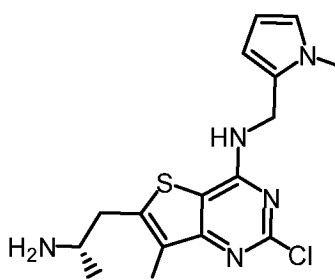
116



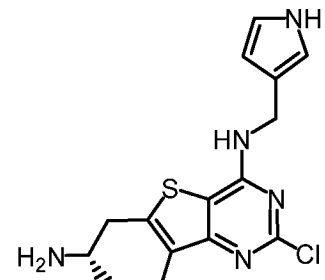
117



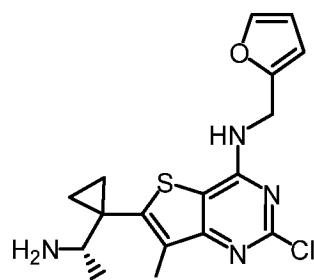
118



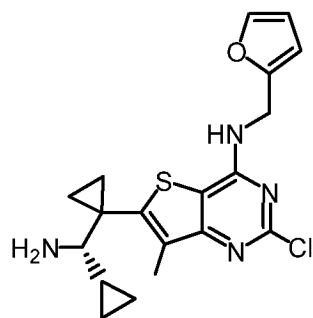
119



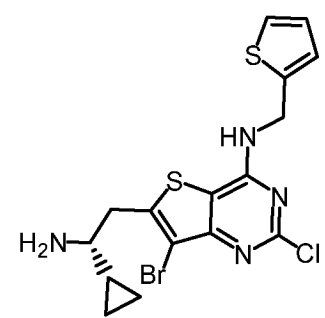
120



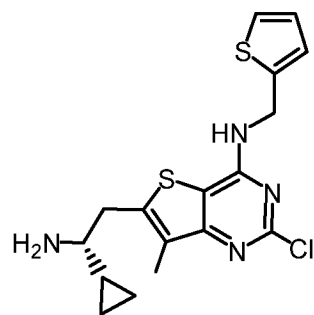
121



122



123, и



124;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

Один аспект соединения формулы (I) или его формы (где номер соединения (#¹) указывает на то, что форма соли была выделена) включает в себя соединение,

5 выбранное из группы, состоящей из:

Соед	Название
1	2-хлор- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
2	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
3 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
4 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
5 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-3-метилбутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
6 ¹	6-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-амино-3-метилпентил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
7 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-3,3-диметилбутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
8 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
9 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
10 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
11 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
12 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
13 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
14 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
15 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-2,7-диметилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
16 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-этил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
17 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-циклопропил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
18 ¹	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
19 ¹	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол
20 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид
21 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-карбонитрил
22	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол

Соед	Название
23	2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
24 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(5-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
25	<i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
26 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
27 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
28 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
29 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
30 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(3-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
31 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
32 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиразин-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
33 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(5-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
34 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -бензил-2-хлор-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
35 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
36 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
37 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
38 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-бром- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
39 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
40 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
41 ¹	6-(азетидин-3-ил)-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
42	7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
43	7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
44 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(2-фторфенил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин

Соед	Название
45 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
46 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
47 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
48 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
49 ¹	6-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
50 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
51 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-амино-4-фторбутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
52	(4 <i>S</i>)-4-[(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил]-1,3-оксазинан-2-он
53 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
54 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
55 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиридин-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
56 ¹	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-7-метил-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол
57 ¹	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-(пирролидин-3-ил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
58 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-фенилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
59 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
60 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(2-фторпиридин-3-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
61 ¹	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-2,7-дифенилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
62 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
63	3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол
64 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3,5-дифторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин

Соед	Название
65 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
66	(2 <i>S</i>)-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ол
67 ¹	6-(3-аминопропил)-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
68 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
69 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
70 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
71	(2 <i>R</i>)-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ол
72 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
73 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
74 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
75 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
76 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-3-метоксипропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
77 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-этил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
78 ¹	2-хлор-6-[(2 <i>S</i>)-2-(циклобутиламино)пропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
79 ¹	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-[(2 <i>S</i>)-2-(метиламино)пропил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
80	7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
81 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
82 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
83 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-карбонитрил
84	2-хлор-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-7-карбонитрил
85 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2,7-дикарбонитрил

Соед	Название
86 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
87 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-фенил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
88 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-(4-хлорфенил)- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
89 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
90 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
91 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
92 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(4-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
93 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(5-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
94 ¹	6-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
95	2-хлор- <i>N</i> -[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
96	2-хлор- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
97 ¹	(3 <i>S</i>)-3-амино-4-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)бутан-1-ол
98 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(5-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
99 ¹	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-7-метокси-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол
100	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-3-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
101	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
102	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
103	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-3-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
104	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
105	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-оксазол-3-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
106	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин

Соед	Название
107	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-оксазол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
108	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-тиазол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
109	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
110	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
111	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
112	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
113	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
114	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -имидазол-5-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
115	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
116	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
117	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
118	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -тетразол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
119	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
120 ¹	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -пиррол-3-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
121 ¹	6-[(<i>S</i>)-(1-(1-аминоэтил)циклопропил)]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
122 ¹	6-[(<i>S</i>)-(1-(амино(циклопропил)метил)циклопропил)]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин
123 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-2-циклопропилэтил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин, и
124 ¹	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-2-циклопропилэтил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

Другой аспект соединения формулы (I) или его формы представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из:

Соед	Название
3	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
4	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
5	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-3-метилбутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
6	6-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-амино-3-метилпентил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
7	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-3,3-диметилбутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
8	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
9	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
10	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
11	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
12	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
13	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
14	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
15	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-2,7-диметилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
16	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-этил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
17	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-циклопропил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
18	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
19	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол дигидрохлорид
20	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамида трифторацетат
21	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-карбонитрила трифторацетат
24	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(5-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

Соед	Название
26	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
27	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
28	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
29	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин трифторацетат
30	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(3-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
31	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
32	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиразин-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
33	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(5-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
34	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]- <i>N</i> -бензил-2-хлор-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
35	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
36	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин трифторацетат
37	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
38	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-бром- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин трифторацетат
39	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
40	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
41	6-(азетидин-3-ил)-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин трифторацетат
44	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(2-фторфенил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
45	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
46	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
47	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид

Соед	Название
48	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
49	6-[(1 <i>R</i>)-1-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
50	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
51	6-[(2 <i>S</i>)-2-амино-4-фторбутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
53	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
54	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
55	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиримидин-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
56	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-7-метил-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол дигидрохлорид
57	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-(пирролидин-3-ил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
58	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-фенилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
59	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
60	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(2-фторпиримидин-3-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
61	6-[(1 <i>S</i>)-1-аминоэтил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-2,7-дифенилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
62	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,2-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
64	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3,5-дифторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
65	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
67	6-(3-аминопропил)-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
68	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фторпиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
69	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
70	6-[(2 <i>S</i>)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид

Соед	Название
72	6-[(2 <i>R</i>)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
73	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
74	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
75	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1,3-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
76	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-3-метоксипропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
77	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-этил- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
78	2-хлор-6-[(2 <i>S</i>)-2-(циклобутиламино)пропил]- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
79	2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-[(2 <i>S</i>)-2-(метиламино)пропил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
81	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
82	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
83	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-7-бром-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2-карбонитрила формиат
85	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-2,7-дикарбонитрила гидрохлорид
86	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
87	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-фенил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
88	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор-7-(4-хлорфенил)- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
89	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
90	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
91	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминобутил]-2-хлор- <i>N</i> -[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
92	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(4-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид
93	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(5-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

Соед	Название
94	6-[(1 <i>R</i>)-1-аминоэтил]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин гидрохлорид
97	(3 <i>S</i>)-3-амино-4-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)бутан-1-ола дигидрохлорид
98	6-[(2 <i>S</i>)-2-аминопропил]-2-хлор- <i>N</i> -[(5-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
99	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-(2-хлор-7-метокси-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пропан-1-ола дигидрохлорид
121	6-[(<i>S</i>)-(1-(1-аминоэтил)циклопропил)]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
122	6-[(<i>S</i>)-(1-(амино(циклопропил)метил)циклопропил)]-2-хлор- <i>N</i> -[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин формиат
123	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-2-циклопропилэтил]-7-бром-2-хлор- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид, и
124	6-[(2 <i>R</i>)-2-амино-2-циклопропилэтил]-2-хлор-7-метил- <i>N</i> -[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

В настоящей заявке также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предложенное в настоящем документе, или его

- 5 фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

- В настоящей заявке также предложен способ лечения семейной дизавтономии, заболевания центральной и периферической нервной системы, связанного с одним или более дефектами сплайсинга пре-мРНК у субъекта, нуждающегося в этом, причем
- 10 способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

- Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается
- 15 специалистом в области, к которой принадлежит данное изобретение. В настоящем документе описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники.

- Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не
- 20 предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты,

последовательности, записи в базах данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в полном объеме посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущество.

ХИМИЧЕСКИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

5 Химические термины, использованные выше и во всем описании в настоящем документе, если специально не определено иное, должны быть поняты обычным специалистом в данной области как имеющие следующие указанные значения.

Используемый в настоящей заявке термин «C₁₋₆алкил» обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до восьми атомов
10 углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил (также называемый пропилом или пропанилом), изопропил, н-бутил (также называемый бутилом или бутанилом), изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил (также называемый пентилом или пентанилом), н-гексил (также называемый гексилом или гексанилом) и тому подобное.
15 В некоторых аспектах C₁₋₆алкил включает, но не ограничивается ими, C₁₋₆алкил, C₁₋₄алкил и тому подобные. C₁₋₆алкильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемые в настоящей заявке термины «дейтеро» или «дейтеро-C₁₋₆алкил»
20 обычно относятся к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью, в которой один или более атомов углерода замещены, где это допускается стабильностью структуры, одним или более атомами дейтерия, включая, но не ограничиваясь ими, дейтеро-метил, дейтеро-этил, дейтеро-пропил, дейтеро-бутил,
25 дейтеро-пентил, дейтеро-гексил и подобные. В некоторых аспектах дейтеро-C₁₋₆алкил включает, но не ограничивается ими, дейтеро-C₁₋₄алкил и подобные. Дейтеро-C₁₋₆алкильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «гетеро-C₁₋₆алкил» обычно относится
30 к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью, в которых один или более гетероатомов, таких как атом O, S или N, являются членами цепи, включая, но не ограничиваясь ими, гетерометил, гетероэтил, гетеропропил, гетеробутил,

гетеропентил, гетерогексил и тому подобные. В определенных аспектах гетеро-С₁-алкил включает в себя, но не ограничивается ими, гетеро-С₂-алкил, гетеро-С₁₋₄алкил, гетеро-С₂₋₄алкил и тому подобное. Гетеро-С₁-алкильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается

5 доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С₂-алкенил» обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, содержащим от двух до восьми атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью и одной или более двойными связями углерод-углерод в них, включая, но не ограничиваясь ими, этенил (также называемый винилом), аллил, пропенил и тому подобные. В некоторых аспектах С₂-алкенил включает, но не ограничивается ими, С₂-алкенил, С₂₋₄алкенил и тому подобные. С₂-алкенильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С₂-алкинил» обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, содержащим от двух до восьми атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью и одной или более тройными связями углерод-углерод в них, включая, но не ограничиваясь ими, этинил (также называемый ацетиленилом), пропинил, бутинил и тому подобные. В некоторых аспектах С₂-алкинил включает, но не ограничивается ими, С₂-алкинил, С₂₋₄алкинил и тому подобные. С₂-алкинильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С₁-алкокси» обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до восьми атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью формулы: -О-С₁-алкил, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и тому подобные. В некоторых аспектах С₁-алкокси включает, но не ограничивается ими, С₁-алкокси, С₁₋₄алкокси и тому подобные. С₁-алкокси радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «оксо» относится к радикалу формулы: =О.

Используемый в настоящей заявке термин «карбоксил» относится к радикалу формулы $-\text{COOH}$, $-\text{C(O)OH}$ или $-\text{CO}_2\text{H}$.

Используемый в настоящей заявке термин «карбамоил» относится к радикалу формулы: $-\text{C(O)NH}_2$.

5 Используемый в настоящей заявке термин « C_{3-10} циклоалкил» обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, 1*H*-инданил, инденил, тетрагидронафталенил и тому подобные. В
10 некоторых аспектах C_{3-10} циклоалкил включает, но не ограничивается ими, C_3 -8циклоалкил, C_{5-8} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил и тому подобные. C_{3-10} циклоалкильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

 Используемый в настоящей заявке термин «арил» обычно относится к
15 моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и тому подобные. Арильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

20 Используемый в настоящей заявке термин «гетероарил» обычно относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому радикалу с ароматической кольцевой структурой из атомов углерода, в котором один или более членов кольцевой структуры из атомов углерода замещены, где это допускается стабильностью структуры, одним или более гетероатомами, такими как атом O, S или
25 N, включая, но не ограничиваясь ими, фуранил, тиофенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, 1,3-тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, 1,3-бензотиазолил,
30 1,3-бензоксазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил и тому подобные. Гетероарильный радикал необязательно замещен у атома углерода или атома азота в кольце заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

В некоторых аспектах номенклатура гетероарильного радикала может отличаться, например, в неограничивающих примерах, где фуранил может также называться фурилом, тиофенил также может называться тиенилом, пиридирил может также называться пиридилом, бензотиофенил также может называться бензотиенилом, и 1,3-бензоксазолил также может называться 1,3-бензооксазолилом.

В некоторых других аспектах термин гетероарильного радикала может также включать другие региоизомеры, например, в неограничивающих примерах, где термин пирролил может также включать 2*H*-пирролил, 3*H*-пирролил и тому подобные, термин пиазолил может также включать 1*H*-пиазолил и тому подобные, термин имидазолил может также включать 1*H*-имидазолил и тому подобные, термин триазолил может также включать 1*H*-1,2,3-триазолил и тому подобные, термин оксадиазолил может также включать 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и тому подобные, термин тетразолил может также включать 1*H*-тетразолил, 2*H*-тетразолил и тому подобные, термин индолил может также включать 1*H*-индолил и тому подобные, термин индазолил может также включать 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил и тому подобные, термин бензоимидазолил также может включать 1*H*-бензоимидазолил, и термин пуририл может также включать 9*H*-пуририл и тому подобные.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероциклил» обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, в котором один или более членов кольца из атомов углерода замещены, где это допускается структурной стабильностью, гетероатомом, таким как атом O, S или N, включая, но не ограничиваясь ими, оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиазолинил, пиазолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2*H*-пиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,3-оксазинанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил и тому подобные. Гетероциклильный радикал необязательно замещен на члене кольца, который является атомом углерода или азота, заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С₁₋₆алкиламино» относится к радикалу формулы -NH-С₁₋₆алкил.

Используемый в настоящей заявке термин «галоген-С₁₋₆алкиламино» относится к радикалу формулы: -NH-С₁₋₆алкил, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, где это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «дейтеро-С₁₋₆алкиламино» относится к радикалу формулы: -NH-С₁₋₆алкил, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен одним или более атомами дейтерия, где это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «(С₁₋₆алкил)₂-амино» относится к радикалу формулы: -N(С₁₋₆алкил)₂.

Используемый в настоящей заявке термин «С₁₋₆алкилкарбоксиламино» относится к радикалу формулы: -NH-C(O)-.

Используемый в настоящей заявке термин «ариламино» относится к радикалу формулы -NH-арил.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероциклиламино» относится к радикалу формулы: -NH-гетероцикл.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероариламино» относится к радикалу формулы: -NH-гетероарил.

Используемый в настоящей заявке термин «С₁₋₆алкилтио» относится к радикалу формулы: -S-С₁₋₆алкил.

Используемый в настоящей заявке термин «С₁₋₆алкилсульфонил» относится к радикалу формулы: -SO₂-С₁₋₆алкил.

Используемый в настоящей заявке термин «гало» или «галоген» обычно относится к радикалу атома галогена, включая фтор, хлор, бром и йод.

Используемый в настоящей заявке термин «галоген-С₁₋₆алкокси» относится к радикалу формулы: -O-С₁₋₆алкилгалоген, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, где это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «галоген-С₁₋₆алкил» относится к радикалу формулы: С₁₋₆алкил-галоген, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, где это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «дейтеро-С₁₋₆алкил» относится к радикалу формулы: -С₁₋₆алкил-дейтеро, где С₁₋₆алкил частично или полностью

замещен одним или более атомами дейтерия, где это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «гидрокси» относится к радикалу формулы -ОН.

5 Используемый в настоящей заявке термин «гидрокси-С₁₋₆алкил» относится к радикалу формулы: -С₁₋₆алкил-ОН, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен одним или более гидроксильными радикалами, где это допускается доступными валентностями.

10 Используемый в настоящей заявке термин «заместитель» означает переменные положения на атомах основной молекулы, которые замещены в указанном положении атома, заменяя один или более атомов водорода на указанном атоме, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Специалисту в
15 данной области техники следует отметить, что любой углерод, а также гетероатом с валентностями, которые кажутся неудовлетворительными, как описано или показано в настоящей заявке, как предполагается, имеют достаточное количество атома(ов) водорода, чтобы удовлетворять описанным или показанным валентностям. В некоторых случаях один или более заместителей, имеющих двойную связь (например,
20 «оксо» или «=O»), могут быть описаны в качестве точки присоединения, , показаны или перечислены в настоящей заявке в рамках группы заместителей, где структура может иметь только одинарную связь как точку присоединения к основной структуре формулы (I). Специалист в данной области техники поймет, что, хотя показана только одинарная связь, для этих заместителей предназначена двойная связь.

25 Используемый в настоящей заявке термин «и тому подобные» со ссылкой на определения химических терминов, предложенных в настоящей заявке, означает, что вариации химических структур, которые может предположить специалист в данной области техники, включают, без ограничения, изомеры (включая цепи, разветвление или позиционные структурные изомеры), гидратацию кольцевых систем (включая
30 насыщенность или частичную ненасыщенность моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, если это допускается доступными валентностями, которые приводят к стабильному соединению.

Для целей настоящего описания, когда один или более переменных заместителей для соединения формулы (I) или его формы охватывают

функциональные группы, включенные в соединение формулы (I), каждая функциональная группа, возникающая в любом месте в раскрытом соединении, может быть независимо выбрана и, при необходимости, независимо и/или необязательно замещена.

5 Используемые в настоящей заявке термины «независимо выбранный» или «каждый выбранный» относятся к функциональным переменным в списке заместителей, которые могут встречаться более одного раза в структуре формулы (I), причем механизм замещения в каждом случае не зависит от механизма в любом другом случае. Кроме того, подразумевается, что использование родового заместителя
10 в любой формуле или структуре для соединения, описанного в настоящей заявке, включает замену родового заместителя на видовые заместители, которые включены в конкретный род, *например*, арил может быть заменен на фенил или нафталинил и тому подобное, и что полученное соединение должно быть включено в объем соединений, описанных в настоящей заявке.

15 Используемые в настоящей заявке термины «в каждом случае» или «в каждом случае, если присутствует», если они используются перед фразой, такой как «...C₃₋₁₀циклоалкил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₄алкил, арил, арил-C₁₋₄алкил, гетероарил, гетероарил-C₁₋₄алкил, гетероциклил и гетероциклил-C₁₋₄алкил» предназначены для обозначения C₃₋₁₀циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных
20 кольцевых систем, когда каждая присутствует либо отдельно, либо в качестве заместителя.

Используемый в настоящей заявке термин «необязательно замещенный» означает необязательное замещение указанными переменными заместителями, группами, радикалами или фрагментами.

25 ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ

Используемый в настоящей заявке термин «форма» означает соединение Формулы (I), имеющее форму, выбранную из группы, состоящей из свободной кислоты, свободного основания, пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и их
30 таутомерной формы.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой свободную кислоту, свободное основание или его соль.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его соль.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его изотополог.

5 В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его таутомер.

10 В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, соединение Формулы (I) или его форма выделены для применения.

Используемый в настоящей заявке термин «выделенный» означает физическое
15 состояние соединения формулы (I) или его формы после выделения и/или очистки в процессе синтеза (*например*, из реакционной смеси) или из природного источника или их комбинации в соответствии со способом или способами выделения или очистки, описанными в настоящей заявке или хорошо известными специалистами в данной области техники (например, хроматография, перекристаллизация и т.п.), с достаточной
20 чистотой, чтобы их можно было охарактеризовать стандартными аналитическими методами, описанными в настоящей заявке или хорошо известными специалистами в данной области техники.

Используемый в настоящей заявке термин «защищенный» означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или его форме находится в форме,
25 модифицированной для предотвращения нежелательных побочных реакций на защищенном участке, когда соединение подвергается реакции. Подходящие защитные группы будут понятны специалистами в данной области техники, а также со ссылкой на стандартные учебники, такие как, например, T.W. Greene и др., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York. Такие функциональные группы включают в
30 себя гидроксигруппы, фенолы, аминокислоты и карбоновые кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксигруппы или фенола включают в себя триалкилсилилы или диарилалкилсилилы (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил, метоксиметанол и тому подобные. Подходящие защитные группы для аминокислот, амидов и гуанидинов включают

трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобные. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые сложные эфиры. В некоторых случаях защитная группа также может быть полимерной смолой, такой как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола. Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники и как описано в настоящей заявке. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений, описанных в настоящей заявке, могут не обладать фармакологической активностью как таковые, они могут вводиться субъекту и затем метаболизировать в организме с образованием соединений, описанных в настоящей заявке, которые являются фармакологически активными. Таким образом, такие производные можно назвать «пролекарствами». Все пролекарства соединений, описанные в настоящей заявке, включены в объем применения, описанного в настоящей заявке.

Используемый в настоящей заявке термин «пролекарство» означает форму соединения настоящего изобретения (*например*, предшественника лекарственного средства), которая трансформируется *in vivo* с образованием активного соединения Формулы (I) или его формы. Трансформация может происходить с помощью различных механизмов (*например*, метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или метаболизм в крови, печени и/или других органах и тканях. Обсуждение применения пролекарств предложено T. Higuchi и W. Stella в “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный заменой атома водорода кислотной группы функциональной группой, такой как алкил и подобные. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит гидроксильную функциональную группу, форму пролекарства можно получить путем замены атома водорода гидроксила другой функциональной группой, такой как алкил, алкилкарбонил или фосфонатный сложный эфир и подобное. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную аминогруппу, форму пролекарства можно получить заменой одного или нескольких атомов водорода амина

функциональной группой, такой как алкил или замещенный карбонил.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) или их формы включают тесоединения, которые замещены одной или более из следующих групп: сложные эфиры карбоновых кислот, сложные эфиры сульфоновой кислоты, сложные эфиры аминокислот, сложные эфиры фосфоновой кислоты и сложные моно-, ди- или трифосфатные эфиры или алкильные заместители, где это необходимо. Как описано в настоящей заявке, специалисту в данной области техники понятно, что один или более таких заместителей могут быть использованы для получения соединения формулы (I) или его формы в качестве пролекарства.

Одно или несколько описанных в настоящей заявке соединений могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные, и описание в настоящей заявке предназначено для охвата как сольватированных, так и несольватированных форм.

Используемый в настоящей заявке термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения, описанного в настоящей заявке, с одной или более молекулами растворителя. Такая физическая ассоциация включает различную степень ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Используемый в настоящей заявке термин «сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и тому подобное.

Используемый в настоящей заявке термин «гидрат» означает сольват, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые, как предполагается, включены в объем настоящего описания. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы (I) или его форму в настоящей заявке включает ссылку на его солевые формы, если не указано иное. Термин «соль(и)», как он используется в настоящей заявке, обозначает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или его форма содержит как основной фрагмент, такой как, без ограничения, аминовый фрагмент, так и кислотный фрагмент, такой как, без ограничения, карбоновая кислота,

цвиттерионы («внутренние соли») могут быть образованы и включены в термин «соль(и)», который используется в настоящей заявке.

Термин «фармацевтически приемлемая соль(и)», как используется в настоящей заявке, означает те соли описанных в настоящей заявке соединений, которые являются безопасными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для использования у млекопитающих и которые обладают биологической активностью, хотя другие соли тоже являются подходящими. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем реакции соединения формулы (I) или его формы с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают в себя одну или несколько солей кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящей заявке. Конкретные аспекты кислотно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются ими, соли как ацетат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, хлорид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, этансульфонат, формиат, fumarat, гентизинат, глюконат, глюкаронат, глутамат, йодид, изоникотинат, лактат, малеат, метансульфонат, нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, пантотенат, фосфат, пропионат, сахарат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат (также известный как тозилат), трифторацетат и подобные. Некоторые конкретные аспекты кислотно-аддитивных солей включают хлорид или дихлорид.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически приемлемых солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) в *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их вебсайте). Данные раскрытия включены в настоящую заявку в качестве ссылки.

Подходящие основные соли включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Предполагается, что все такие кислотные соли и основные соли включены в объем фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящей заявке. Кроме того, для целей настоящего описания все такие кислотные и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений.

5 Соединения формулы (I) и их формы могут, кроме того, существовать в таутомерной форме. Предполагается, что все такие таутомерные формы входят в объем соединений формулы (I) или их форм, как описано в настоящей заявке.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Настоящее описание предназначено для включения всех стереоизомерных 10 форм соединений формулы (I), а также их смесей, включая рацемические смеси.

Описанные в настоящей заявке соединения могут включать один или более хиральных центров и как таковые могут существовать в виде рацемических смесей (*R/S*) или в виде по существу чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения 15 также могут существовать в виде по существу чистых (*R*) или (*S*) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном конкретном аспекте, соединения, описанные в настоящей заявке, являются (*S*) изомерами и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только (*S*) изомер. В другом конкретном аспекте, соединения, описанные в настоящей заявке, являются (*R*) 20 изомерами и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только (*R*) изомер. Специалист в данной области техники поймет, что когда присутствует более одного хирального центра, соединения, описанные в настоящей заявке, также могут существовать в виде (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) или (*S,S*) изомера, как определено Рекомендациями по номенклатуре ИЮПАК.

25 Используемый в настоящей заявке термин «хиральный» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями. Используемые в настоящей заявке стереохимические определения и условные обозначения обычно следуют S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic 30 Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или *R* и *S* используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в

соответствии с правилом последовательности Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511).

Используемый в настоящей заявке термин «по существу чистый» относится к соединениям, состоящим по существу из одного изомера в количестве, превышающем
5 или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100% одного изомера.

В одном аспекте настоящего описания соединение формулы (I) или его форма
10 представляет собой по существу чистую (*S*) энантиомерную форму, присутствующую в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В одном аспекте настоящего описания соединение формулы (I) или его форма
15 представляет собой по существу чистую (*R*) энантиомерную форму, присутствующую в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в
20 количестве, равном 100%.

В данном контексте «рацемат» означает любую смесь изометрических форм, которые не являются «энантиомерно чистыми», включая смеси, такие как, без ограничения, в соотношении около 50/50, около 60/40, около 70/30 или около 80/20.

Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные
25 изомеры. Например, если соединение формулы (I) или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси охватываются объемом описания. Смеси диастереомеров можно разделить на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например,
30 хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить с применением хиральной колонки ВЭЖХ или других хроматографических способов, известных специалистам в данной области техники. Энантиомеры также можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь реакцией с подходящим оптически активным соединением (*например*, хиральным

вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений формулы (I) могут быть атропоизомерами (*например*, замещенными биарилами) и рассматриваются как часть настоящего описания.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобные) соединений согласно настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в рамках настоящего описания, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Отдельные стереоизомеры описанных в настоящей заявке соединений могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и тому подобных предназначено для равнозначного применения к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов соединений согласно настоящему изобретению.

Термин «изотополог» относится к соединениям, обогащенным изотопами, описанным в настоящей заявке, которые идентичны приведенным в настоящем документе, но вследствие того факта, что один или более атомов заменены атомом, атомная масса или массовое число которых отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящей заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl и ^{36}Cl соответственно, каждый из которых также входит в объем настоящего описания.

Определенные изотопно-обогащенные соединения, описанные в настоящей заявке (*например*, меченые ^3H и ^{14}C), подходят для анализов распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (*т.е.* ^3H) и углерода-14 (*т.е.* ^{14}C) особенно предпочтительны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того,

замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (*m.e.* ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (*например*, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке), и, следовательно, может быть

5 предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

Полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений формулы (I) и солей, сольватов, гидратов, сложных эфиров и пролекарств соединений формулы (I) также предназначены для включения в настоящее описание.

ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

10 В настоящей заявке предложены способы лечения заболевания у нуждающегося в этом субъекта. Используемый в настоящей заявке термин «субъект» относится к любому животному, включая млекопитающих. Например, мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых аспектах субъектом является человек. В некоторых

15 аспектах способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (*например*, соединения формулы (I)), или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретном аспекте заболевание представляет собой семейную дизавтономию, заболевание центральной и периферической нервной системы, связанное с одним или более дефектами сплайсинга пре-мРНК.

20

В настоящей заявке также предложен способ лечения семейной дизавтономии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (*т.е.* соединения формулы (I)).

25 В некоторых аспектах предложенных в настоящей заявке способов соединения выбрано из группы соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах способ улучшения сплайсинга пре-мРНК гена ИКВКАР включает приведение гена в контакт (*например*, в клетке или субъекте,

30 экспрессирующем ген) с соединением, предложенным в настоящей заявке (*например*, соединением формулы (I)).

В данном контексте фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает

биологический или лекарственный ответ, искомый в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, исследователем, ветеринаром, врачом или другой клиницистом. В некоторых аспектах дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту или индивидууму, составляет от около 1 мг до
5 около 2 г, от около 1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 500 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от около 1 мг до 50 мг или от около 50 мг до около 500 мг.

Используемый в настоящей заявке термин «лечить» или «лечение» относится к одному или более из следующих: (1) предотвращение заболевания; например, предотвращение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который
10 может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания; (2) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. прекращение
15 дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (3) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у человека, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т. е. обратное течение патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания или уменьшение или облегчение одного или
20 нескольких симптомов заболевания.

В настоящем документе также предложены способы увеличения экспрессии белка ИКВКАР (также называемого ELP1) у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества соединения, предложенного в
25 настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), пациенту. Например, такие способы включают в себя увеличение экспрессии белка ИКВКАР в образцах сыворотки крови пациента. Кроме того, в настоящей заявке предложены способы увеличения среднего процента экспрессии белка ИКВКАР у
30 пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), пациенту.

В настоящем документе также предложены способы увеличения экспрессии белка ИКВКАР в клетке (например, ex vivo или in vivo), причем способ включает приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли). В некоторых аспектах указанный способ представляет собой способ *in vitro*. В некоторых аспектах указанный способ представляет собой способ *in vivo*. В некоторых аспектах экспрессия белка ИВКАР увеличивается в клетке, выбранной из группы, состоящей из клетки легкого, мышечной клетки, клетки печени, клетки сердца, клетки мозга, клетки почек и нервной клетки (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или любой их комбинации. В некоторых его аспектах экспрессия белка ИВКАР увеличивается в плазме.

В настоящем документе также предложены способы увеличения уровня белка ИВКАР у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли), пациенту. Например, такие способы включают повышение уровня белка ИВКАР в образцах сыворотки крови пациента. Кроме того, в настоящей заявке предложены способы увеличения среднего процента уровня белка ИВКАР у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), пациенту.

В настоящем документе также предложены способы увеличения уровня белка ИВКАР в клетке (например, *ex vivo* или *in vivo*), причем способ включает приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых аспектах указанный способ представляет собой способ *in vitro*. В некоторых аспектах указанный способ представляет собой способ *in vivo*. В некоторых аспектах уровень белка ИВКАР увеличивается в клетке, выбранной из группы, состоящей из клетки легкого, мышечной клетки, клетки печени, клетки сердца, клетки мозга, клетки почек и нервной клетки (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или любой их комбинации. В некоторых его аспектах уровень белка ИВКАР увеличивается в плазме.

В настоящем документе также предложены способы увеличения полноразмерной мРНК ИВКАР у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли),

пациенту. Например, такие способы включают увеличение концентрации полноразмерной мРНК ИКВКАР в образцах сыворотки крови пациента. Кроме того, в настоящей заявке предложены способы увеличения среднего процента включения экзона (т.е. процента правильно сплайсированной или полноразмерной мРНК

- 5 ИКВКАР) у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли), пациенту.

- В некоторых аспектах полноразмерная мРНК ИКВКАР может быть измерена в сыворотке, например, в образцах крови, полученных от пациента до введения
- 10 соединения, как предложено в настоящей заявке, и в образцах крови, полученных от пациента после введения соединения, как предложено в настоящей заявке. В некоторых аспектах образцы крови, полученные от пациента после введения, получают через один день, два дня, три дня, четыре дня, пять дней, шесть дней, семь дней, восемь дней, девять дней, десять дней, четырнадцать дней, двадцать один день,
- 15 двадцать восемь дней и/или тридцать дней введения соединения, как предложено в настоящей заявке. См., например, F.B. Axelrod et al., *Pediatr Res* (2011) 70(5): 480-483; и R.S. Shetty et al., *Human Molecular Genetics* (2011) 20(21): 4093-4101, оба из которых полностью включены посредством ссылки.

- Кроме того, в настоящей заявке предложен способ увеличения полноразмерной
- 20 мРНК ИКВКАР в клетке, причем способ включает приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения, предложенного в настоящей заявке (т.е. соединения формулы (I)). Количество полноразмерной мРНК ИКВКАР в обработанной клетке увеличивается по сравнению с клеткой у субъекта в отсутствие соединения, предложенного в настоящей заявке. Способ увеличения количества
- 25 полноразмерной мРНК ИКВКАР в клетке может быть осуществлен путем приведения клетки в контакт с соединением, предложенным в настоящей заявке (т.е. соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солевой формой), *in vitro*, тем самым увеличивая количество полноразмерной мРНК ИКВКАР в клетке *in vitro*. Применение такого способа увеличения количества полноразмерной мРНК ИКВКАР *in*
- 30 *vitro* включает, но не ограничивается этим, применение в скрининговом анализе (например, когда соединение, предложенное в настоящей заявке, применяют в качестве положительного контроля или стандарта по сравнению с соединением или соединениями с неизвестной активностью или способностью увеличивать количество полноразмерной мРНК ИКВКАР).

В некоторых аспектах количество полноразмерной мРНК ИКВКАР увеличивается в клетке, выбранной из группы, состоящей из клетки легкого, мышечной клетки, клетки печени, клетки сердца, клетки мозга, клетки почек и нервной клетки (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или любой их комбинации. В некоторых аспектах количество полноразмерной мРНК ИКВКАР увеличивается в плазме.

Способ увеличения полноразмерной мРНК ИКВКАР в клетке может быть осуществлен, например, путем приведения клетки (например, клетки легкого, мышечной клетки, клетки печени, клетки сердца, клетки мозга, клетки почки или нервной клетки) в контакт с соединением, предложенным в настоящей заявке (т.е. соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью) *in vivo*, тем самым увеличивая количество полноразмерной мРНК ИКВКАР у субъекта *in vivo*. Контакт достигается за счет того, что соединение, предложенное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая солевая форма присутствует в субъекте в количестве, эффективном для достижения увеличения количества полноразмерной мРНК ИКВКАР. Это может быть достигнуто, например, путем введения субъекту эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой солевой формы. Применение такого способа увеличения количества полноразмерной мРНК ИКВКАР *in vivo* включает, но не ограничивается ими, применение в способах лечения заболевания или состояния, при которых полезно увеличение количества полноразмерной мРНК ИКВКАР.

В некоторых его аспектах количество полноразмерной мРНК ИКВКАР увеличивается в клетке, выбранной из группы, состоящей из клетки легкого, мышечной клетки, клетки печени, клетки сердца, клетки мозга, клетки почек и нервной клетки (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или любой их комбинации, например, у пациента, страдающего заболеванием или нарушением, предложенным в настоящей заявке (например, семейной дизавтономией). Способ предпочтительно осуществляют путем введения эффективного количества соединения, предложенного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой солевой формы субъекту, страдающему семейной дизавтономией.

В некоторых аспектах одно или более соединений, предложенных в настоящей заявке, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтическим агентом. В некоторых вариантах

выполнения дополнительный фармацевтический агент представляет собой соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы (I)).

Дополнительные примеры подходящих дополнительных фармацевтических агентов для применения в комбинации с соединениями согласно настоящей заявке для

5 лечения заболеваний, предложенных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты или другие агенты, такие как терапевтические антитела. В некоторых аспектах соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту в комбинации по меньшей мере с одним

10 дополнительным фармацевтическим агентом для лечения семейной дизавтономии. В некоторых вариантах выполнения дополнительный фармацевтический агент представляет собой фосфатидилсерин.

При использовании в качестве терапевтического агента соединения, предложенные в настоящей заявке, можно вводить в форме фармацевтической

15 композиции; таким образом, описанные в настоящей заявке способы могут включать введение фармацевтической композиции. Данная композиции могут быть получены, как описано в настоящей заявке или где-либо еще, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть легочным (например, путем

20 ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение может включать, без ограничения, внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное (например, интратекальное, внутриглазное или

25 внутрижелудочковое) введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, например, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобные, могут быть необходимыми или желательными. В некоторых аспектах соединения,

30 предложенные в настоящем документе, подходят для перорального и парентерального введения. В некоторых аспектах соединения, предложенные в настоящем документе, подходят для перорального введения. В некоторых аспектах соединения, предложенные в настоящем документе, подходят для парентерального введения. В некоторых аспектах соединения, предложенные в настоящем документе, подходят для

внутривенного введения. В некоторых аспектах соединения, предложенные в настоящем документе, подходят для трансдермального введения (например, введения с использованием пластыря или микроиглы). Фармацевтические композиции для местного введения могут включать трансдермальные пластыри (например, нормальные или электростимулированные), мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобные, могут быть необходимыми или желательными.

Также предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). При получении предложенных в настоящей заявке композиций активный ингредиент обычно смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель, например, в форме капсулы, саше, бумагу или другой контейнер. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как носитель, несущая среда или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или в жидкой среде), мазей, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и порошков в стерильной упаковке.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают, без ограничения, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать, без ограничения, смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; ароматизаторы или их комбинации.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Следует понимать, что

количество вводимого соединения и график введения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, массу тела и реакцию отдельного субъекта, тяжесть симптомов субъекта и тому подобное.

5 В настоящей заявке также предложены наборы, включающие соединение, предложенное в настоящем документе, более конкретно, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах выполнения набор может включать одну или несколько систем доставки, например, для соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и
10 инструкции по применению набора (например, инструкции по лечению субъекта). В некоторых вариантах выполнения набор может включать соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также один или более дополнительных агентов, предложенных в настоящем документе.

В некоторых аспектах набор может включать одно или более соединений или
15 дополнительных фармацевтических агентов, как предусмотрено в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемую соль, и этикетку, которая указывает, что содержимое должно быть введено субъекту, устойчивому к стандартному средству лечения, или адъювант, используемый для лечения семейной дизавтономии. В некоторых аспектах дополнительным фармацевтическим агентом является
20 фосфатидилсерин. В другом аспекте набор может включать соединение, предложенное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, и этикетку, которая указывает, что содержимое следует вводить субъекту с клетками, экспрессирующими аномальный сплайсинг пре-мРНК ИКВКАР. В другом аспекте набор может включать одно или более соединений или дополнительных
25 фармацевтических агентов, как предложено в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, и этикетку, которая указывает, что содержимое следует вводить субъекту, страдающему заболеванием центральной нервной системы или периферической нервной системы в результате аномального сплайсинга пре-мРНК.

30 В другом аспекте набор может включать одно или более соединений или дополнительных фармацевтических агентов, как предложено в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, и этикетку, которая указывает, что содержимое следует вводить субъекту, страдающему семейной дизавтономией. В некоторых аспектах набор может включать одно или более соединений, как

предложено в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, и этикетку, которая указывает, что содержимое должно быть введено субъекту с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, как предложено в настоящем документе.

5 В другом аспекте взаимосвязь между концентрацией и биологическим эффектом, наблюдаемая в отношении соединения формулы (I) или его формы, указывает на целевую концентрацию в плазме в диапазоне от приблизительно 0,001 мкг•час/мл до приблизительно 50 мкг•час/мл, от приблизительно 0,01 мкг•час/мл до приблизительно 20 мкг•час/мл, от приблизительно 0,05 мкг•час/мл до приблизительно 10 мкг•час/мл или от приблизительно 0,1 мкг•час/мл до приблизительно 5 мкг•час/мл. Для достижения таких концентраций в плазме описанные в настоящей заявке соединения можно вводить в дозах, которые варьируются, например, без ограничения, от 1,0 нг до 10000 мг.

15 В одном аспекте дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно вводить на основе факторов, специфичных для субъекта или пациента, при этом дозы, вводимые на основе массы тела, могут находиться в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от 20 около 0,001 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 75 25 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 0,1 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до 30 около 3500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,01

мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до

5 около 10 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 0.5 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 0,1 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,1

10 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 100

15 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 0.5 мг/кг/день.

20 Эффективные количества для данного субъекта могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждения клинициста или практикующего специалиста в данной области техники в свете факторов, связанных с субъектом. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или

25 для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают генетический скрининг, тяжесть болезненного состояния, статус прогрессирования заболевания, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу тела, пол, диету, время дня и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции, опыт применения

30 других способов лечения и переносимость/ответ на терапию.

Дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно вводить перорально один раз (один раз в период приблизительно 24 часов; то есть «q.d.»), дважды (один раз в период приблизительно 12 часов; то есть «b.i.d.» или «q.12h»), трижды (один раз в период приблизительно 8 часов; т. е. «t.i.d.» или «q.8h»)

или четыре раза (один раз в период приблизительно 6 часов; т. е. “q.d.s.”, “q.i.d.” или “q.6h”) ежедневно.

В некоторых аспектах дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, также может вводить в виде разовой, разделенной или непрерывной дозы для пациента или субъекта, имеющего массу тела в диапазоне от

около 40 до около 200 кг (причем доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов выше или ниже данного диапазона, в частности, для детей до 40 кг). Ожидается, что типичный взрослый субъект имеет среднюю массу тела в диапазоне около 70 кг. Фармацевтические композиции пролонгированного действия можно

вводить каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз каждые две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного состава. Описанные в настоящей заявке соединения и композиции можно вводить субъекту любым путем доставки лекарств, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры включают пероральный, окулярный, ректальный,

буккальный, местный, назальный, сублингвальный, трансдермальный, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болюс и инфузия), интрацеребральный и легочный пути введения. В другом аспекте вводимая доза может быть скорректирована на основе описанной в настоящей заявке лекарственной формы, приготовленной для доставки в

количестве около 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/день. Для любого соединения эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах на культуре клеток, либо на соответствующих животных моделях, таких как животная модель мыши, морской свинки, шимпанзе, мартышки или тамарина. Соответствующие животные модели также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения подходящих доз и способов введения людям. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть

определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, *например*, ED₅₀ (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD₅₀ (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз между терапевтическими и токсическими эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. В некоторых аспектах эффективное

количество является таким, что достигается большой терапевтический индекс. В дополнительных конкретных аспектах дозировка находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Другим аспектом, включенным в объем настоящего описания, является применение продуктов метаболизма соединений, описанных в настоящей заявке, *in vivo*. Такие продукты могут возникать, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и тому подобного, вводимого соединения, в первую очередь вследствие ферментативных процессов. Соответственно, настоящее описание включает применение соединений, полученных способом, содержащим приведение соединения, описанного в настоящей заявке, в контакт с тканью млекопитающего или млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения их метаболического продукта.

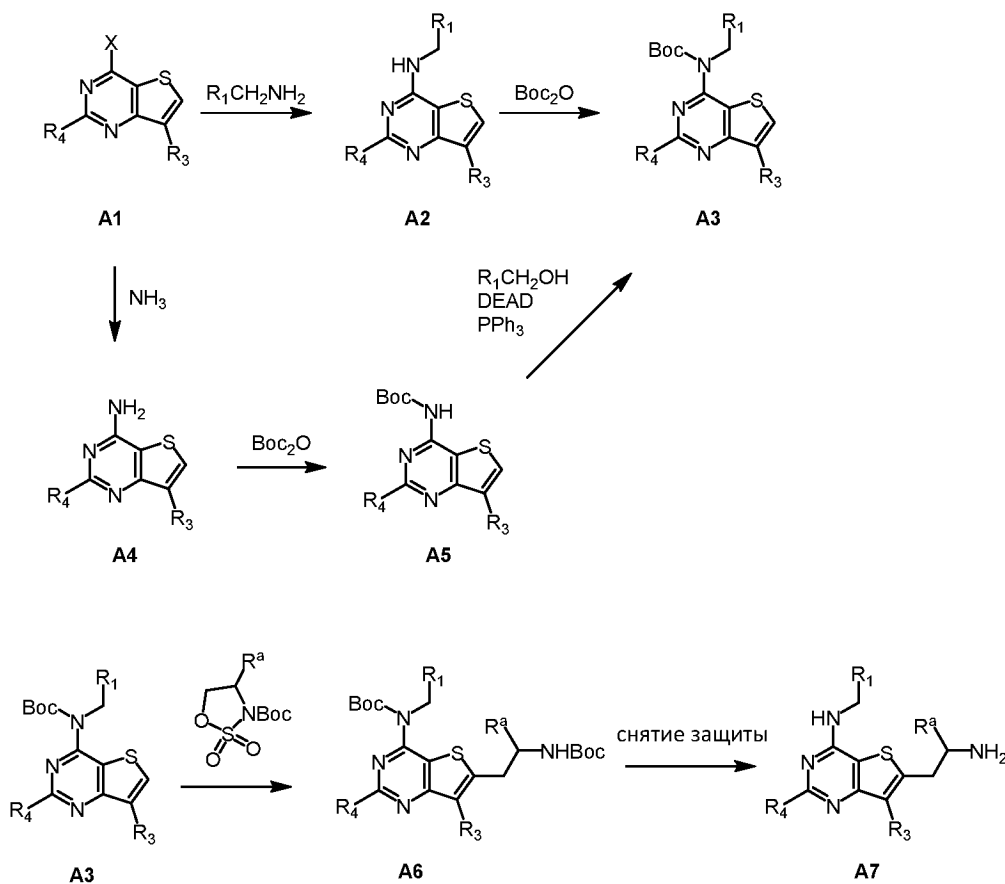
Такие продукты обычно идентифицируют путем получения радиоактивно меченного изотополога (*например*, ⁴C или ³H) соединения, описанного в настоящей заявке, введением радиоактивно меченного соединения в детектируемой дозе (*например*, более чем около 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, собака, обезьяна или человек, обеспечивая достаточное время для метаболизма (обычно от около 30 секунд до около 30 часов) и идентифицируя продукты метаболического превращения в моче, желчи, крови или других биологических образцах. Продукты превращения легко выделяются, поскольку они являются «радиоактивно мечеными» в силу того, что они обогащены изотопами (другие выделяют с использованием антител, способных связывать эпитопы, уцелевшие в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, с помощью масс-спектрометрии или ЯМР-анализа. В общем, анализ метаболитов может быть выполнен таким же образом, как и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области техники. Продукты превращения, если они иным образом не обнаруживаются *in vivo*, являются подходящими в диагностических анализах терапевтического дозирования описанных в настоящей заявке соединений, даже если они сами по себе не обладают биологической активностью.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ОБЩИЕ ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

Как раскрыто в настоящем документе, в способах получения соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем документе, обычно используют стандартную, хорошо известную методологию синтеза. Многие из исходных материалов являются коммерчески доступными или могут быть получены в Конкретных примерах синтеза, которые следуют ниже, с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Функциональные превращения для модификации заместителей также могут быть осуществлены, где химически выполнимо и считается включенным в объем общих схем и знаний специалиста в данной области техники. Соединения формулы (I) или их формы можно получить, как описано на схемах ниже.

Схема A:

Соединения формулы (I) можно получить, как описано на схеме A ниже.



Соединение A1 (X=галоген) обрабатывают необязательно замещенным арил/гетероарилметиламином в присутствии основания (такого как TEA и тому

подобные) с применением подходящего растворителя (такого как ДМСО и том подобные) при подходящей температуре с получением соединения **A2**.

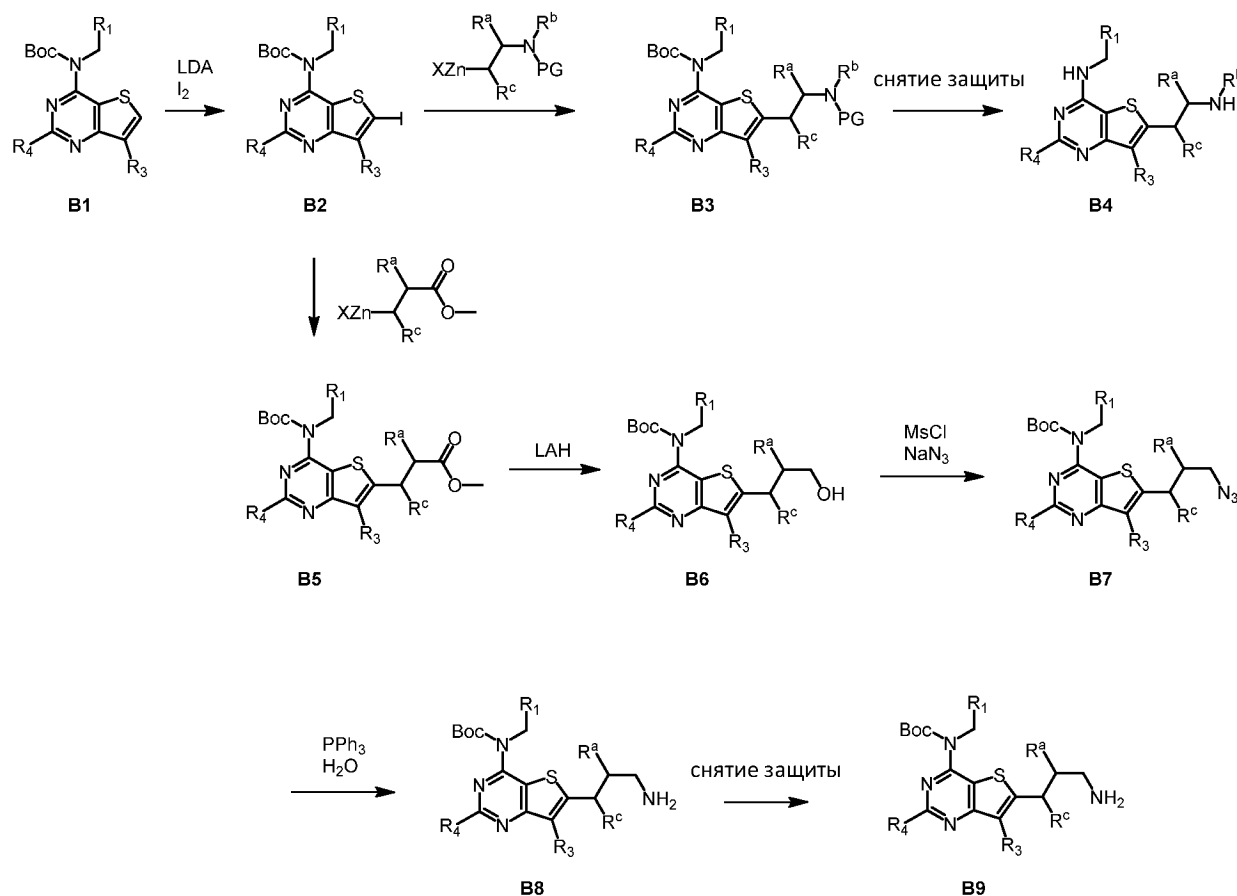
Защита **A2** с применением Vos_2O в присутствии DMAP в качестве катализатора обеспечивает получение **A3**. В качестве альтернативы, соединение **A1** может быть
5 обработано аммиаком с получением соединения **A4**, за чем следует последующая защита Vos_2O в присутствии DMAP в качестве катализатора с получением **A5**.

Реакцией **A5** с необязательно замещенным арил/гетероарилметиловым спиртом в типичных условиях реакции Мицунобу (таких как DEAD/ PPh_3 и т.п.) в подходящем растворителе (таком как ТГФ и т.п.) получают **A3**.

10 Соединение **A3** может реагировать с необязательно замещенным циклическим сульфамидом, полученным из соответствующего аминспирта, в присутствии сильного основания (такого как LDA и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как ТГФ и тому подобном) при подходящей температуре, например $-78\text{ }^\circ\text{C}$, с получением **A6**. Снятие защиты может быть выполнено обработкой кислотой (такой
15 как HCl в диоксане или ТФУ и тому подобной) с получением соединения **A7**.

Схема В:

Соединения формулы (I) можно получить, как описано на схеме В ниже.



Соединение **B1** реагирует с йодом в присутствии сильного основания (такого как LDA и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как ТГФ и тому подобном) при подходящей температуре, например -78°C , с получением **B2**.

Соединение **B2** может быть превращено в соединение **B3** реакцией Негеши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминсодержащим алкил/циклоалкилцинковым реагентом в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl_2 и тому подобного) в подходящем растворителе (например, ТГФ и тому подобном) при соответствующей температуре. Обработка **B3** кислотой (такой как HCl в диоксане или ТФУ и тому подобной) с получением соединения **B4**.

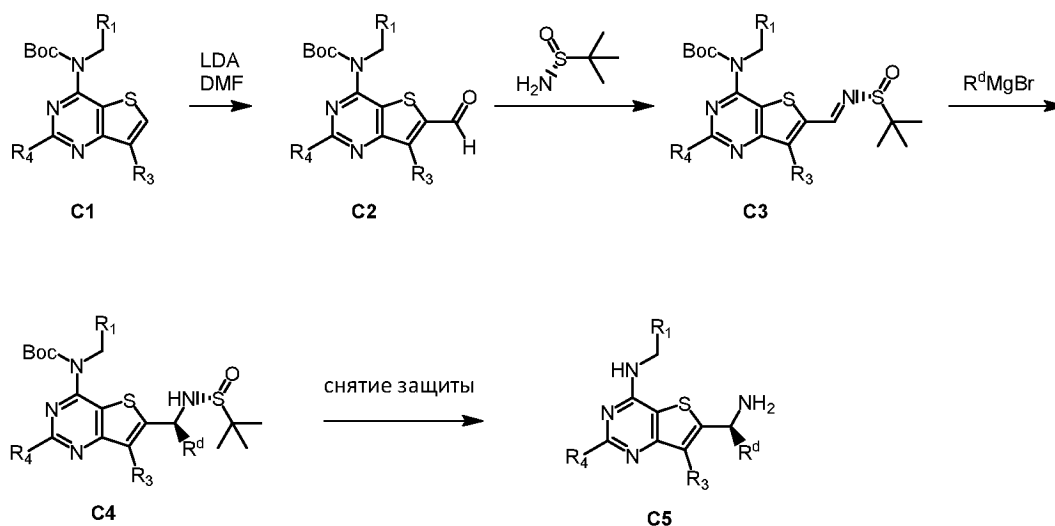
В качестве альтернативы, соединение **B2** может быть превращено в соединение **B5** реакцией Негеши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным содержащим сложный эфир алкил/циклоалкилцинковым реагентом в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl_2 и тому подобного) в подходящем растворителе (например, ТГФ и тому подобном) при соответствующей температуре. Соединение **B5** может быть далее превращено в соответствующий спирт **B6** с

помощью восстанавливающего реагента (такого как ЛАН и подобного) в подходящем растворителе (таком как ТГФ и подобном). Дальнейшее превращение спирта **B6** в азид **B7** может быть достигнуто реакцией с мезилхлоридом в присутствии основания (такого как ТЕА и подобного) в подходящем растворителе (таком как DCM и подобном) с последующей реакцией с азидом натрия в подходящем растворителе (таком как ДМФА и подобном). Подвергая азид **B7** воздействию типичных условий реакции Штаудингера (PPh_3 в воде и ТГФ), получали соответствующий амин **B8**, у которого можно снять защиту кислотой (такой как HCl в диоксане или ТФУ и подобной) с получением соединения **B9**.

10

Схема С:

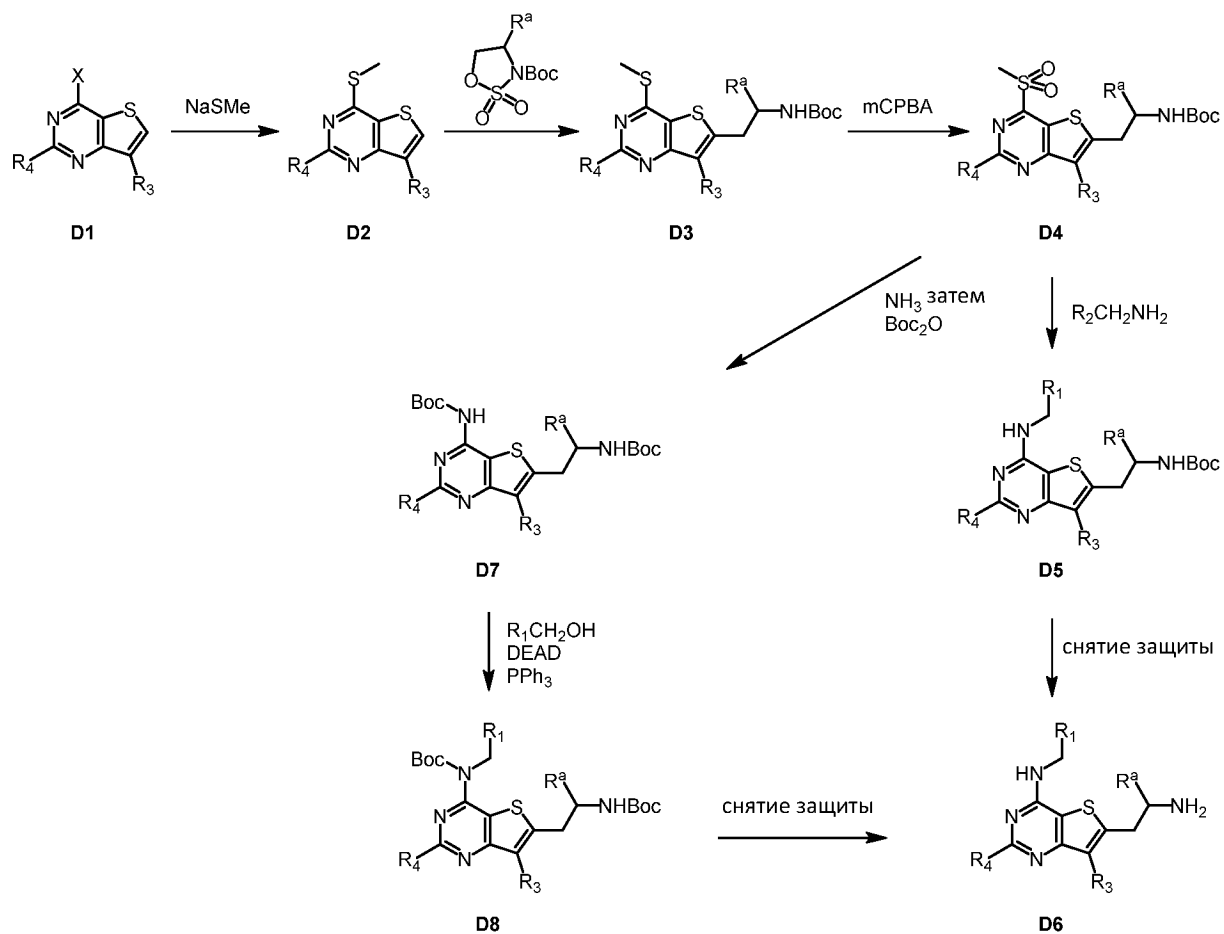
Соединения формулы (I) можно получить, как описано на схеме С ниже.



15
20

Схема D:

Соединения формулы (I) можно получить, как описано на схеме D ниже.



- Соединение **D1** (X =галоген) превращают в **D2** путем реакции с тиометоксидом натрия в подходящем растворителе (таком как ТГФ и подобном) при соответствующей температуре. Соединение **D2** реагирует с необязательно замещенным циклическим сульфамидатом, полученным из соответствующего аминспирта, в присутствии сильного основания (такого как LDA и тому подобного) в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при подходящей температуре, например -78°C , с получения
- соединение **D3**. Затем соединение **D3** окисляют до **D4** с помощью окислителя (такого как $m\text{CPBA}$ и подобного) в подходящем растворителе (таком как ДХМ и подобном). Реакция **D4** с необязательно замещенным арил/гетероарилметиламином в присутствии основания (такого как ТЭА и подобного) с использованием подходящего растворителя (такого как ДМСО и подобного) при соответствующей температуре обеспечивает
- получение соединения **D5**. Снятие защиты с **D5** может быть осуществлено обработкой кислотой (такой как HCl в диоксане или ТФУ и тому подобной) с получением соединения **D6**.

В качестве альтернативы соединение **D4** можно обработать аммиаком в растворителе, таком как диоксан, с последующей защитой Boc_2O в присутствии DMAP в качестве катализатора с получением **D7**. Реакция **D7** с необязательно замещенным арил/гетероарилметилловым спиртом в типичных условиях реакции Мицунобу (таких как DEAD/ PPh_3 и т.п.) в подходящем растворителе (таком как ТГФ и т.п.) обеспечивает получение **D8**, у которого можно снять защиту с помощью кислоты (например, HCl в диоксане или ТФУ и т.п.) с получением соединения **D6**.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ КОНКРЕТНЫЕ ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

Чтобы описать более подробно и помочь в понимании, предложены следующие неограничивающие примеры, которые более полно иллюстрируют объем соединений, описанных в настоящем документе, и их не следует рассматривать как конкретным образом ограничивающие их объем. Такие варианты соединений, описанных в настоящей заявке, которые могут быть известны в настоящий момент или разработаны позже, и которые будут находиться в пределах компетенции специалиста в данной области техники, считаются входящими в объем соединений, описанных в настоящем документе и заявленных. Данные примеры иллюстрируют получение определенных соединений. Специалистам в данной области техники будет понятно, что методики, описанные в данных примерах, представляют собой методики, описанные специалистами в данной области техники, которые хорошо работают в практике синтеза и, как таковые, представляют собой предпочтительные способы их практической реализации. Однако следует принимать во внимание, что специалисты в данной области техники должны понимать, в свете настоящего раскрытия, что многие изменения могут быть внесены в конкретные раскрытые способы и все еще может быть получен подобный или аналогичный результат, не отступая от сущности и объема настоящего описания.

За исключением следующих примеров воплощенных соединений, если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции, экспериментальные данные и тому подобное, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные термином «около». Соответственно, все такие числа представляют собой приблизительные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые необходимо получить в результате реакции или в результате различных условий

эксперимента. Следовательно, в пределах ожидаемого диапазона экспериментальной воспроизводимости термин «около» в контексте полученных данных относится к диапазону предоставленных данных, который может варьироваться в соответствии со стандартным отклонением от среднего значения. Кроме того, для предоставленных экспериментальных результатов полученные данные могут быть округлены в большую или меньшую сторону, чтобы представить данные единообразным образом, без потери значимых цифр. По меньшей мере, а не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать в свете количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области техники.

Хотя числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем настоящего описания, являются приблизительными, числовые значения, указанные в примерах, приведенных ниже, приведены с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, обязательно являющиеся результатом стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих испытательных измерениях.

ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

При использовании выше и во всем настоящем описании следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

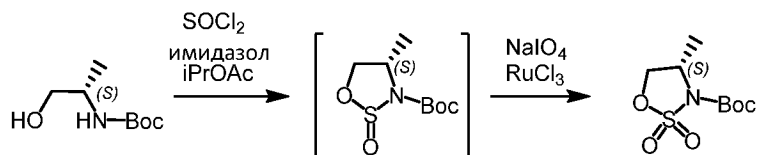
Аббревиатура	Значение
Δ	нагревание (химия), делеция (биология), отсутствие (биология)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Ar	аргон
ACN или CH ₃ CN	ацетонитрил
атм	атмосфера(ы)
Boc	трет-бутоксикарбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутил дикарбонат
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутил литий
<i>t</i> -Bu ₃ PBF ₄	три- <i>t</i> -бутилфосфония тетрафторборат
°C	градусы Цельсия
CaCl ₂	хлорид кальция

Аббревиатура	Значение
Celite [®] или целит	диатомитовая земля
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
CuI	иодид меди (I)
CuSO ₄	сульфат меди (II)
д/ч/ч/часы/мин/с	день(д)/час(ч, ч или часы)/минута(мин)/секунда(с)
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DEAD	диэтил азодикарбоксилат
DMA	<i>N,N</i> -диметиланилин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин или <i>N,N</i> -диметилпиридин-4-амин
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₂ Zn	диэтилцинк
экв.	эквивалент(ы)
HCl	хлористоводородная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
K ₂ CO ₃	карбонат калия
ЖХ/МС, ЖХМС или ЖХ-МС	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LDA	лития диизопропиламид
LHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
<i>m</i> CPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MS	масс-спектрокопия
MSH	метансульфоновая кислота
MTBE	метил <i>t</i> -бутиловый эфир
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NaBH ₄	борогидрид натрия

Аббревиатура	Значение
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaIO ₄	периодат натрия
NaOEt	этоксид натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
N ₂	азот
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NMM	<i>N</i> -метил морфолин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ или Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	[1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
PhMe или PhCH ₃	толуол
POCl ₃	фосфорилхлорид или оксихлорид фосфора (V)
psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
PTFE	политетрафторэтилен
PPh ₃	трифенилфосфин
Rt или rt	комнатная температура
RT	время удерживания
RuCl ₃	хлорид рутения (III)
SO ₂ Cl ₂	сульфурил хлорид
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TBSCl	трет-бутилдиметилсилил хлорид
TEA, Et ₃ N или NEt ₃	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
TMSCl	триметилсилил хлорид
t-Bu	трет-бутил
Ксантфос	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Промежуточное соединение 1

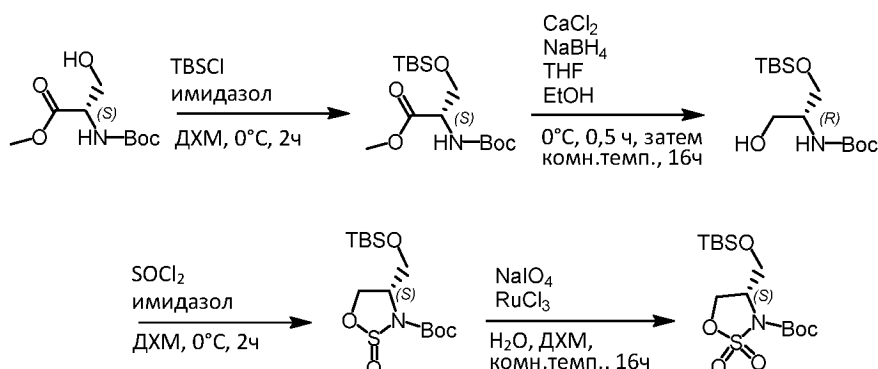
трет-Бутил (S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид



- Раствор имидазола (3108 г, 45,66 моль, 8,0 экв.) в *i*-PrOAc (10 л) в 30-литровой
- 5 круглодонной колбе охлаждали до -20 – -25 °C на бане с сухим льдом/ацетоном, добавляли SOCl_2 (2040 г, 17,13 моль, 3,0 экв.) по каплям в течение 15 минут, после чего добавляли по каплям *трет*-бутил-(S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (1000 г, 5,71 моль, 1,0 экв.) в *i*-PrOAc (10 л) в течение 20 мин. Температуру давали подняться до 15 – 25 °C, затем смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 часов. Затем
- 10 смесь выливали в 7,5 кг льда и 1,5 кг воды. Органическую фазу разделяли и промывали солевым раствором (5 л $\times$ 2). Полученную органическую фазу переносили в реактор с рубашкой объемом 50 л, в который добавляли MeCN (17 л) и H_2O (3 л). Смесь охлаждали до 4 °C, к ней частями добавляли $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (29,8 г, 0,11 моль, 0,02 экв.), а затем NaIO_4 (1342 г, 6,2 моль, 1,1 экв.) в течение 1 ч, поддерживая температуру на
- 15 уровне 8 – 10 °C. Смесь выливали в воду (10 л). Органическую фазу отделяли, промывали водн. 20% Na_2SO_3 (5 л $\times$ 2) и солевым раствором (5 л $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , и затем фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали с получением остаточного твердого вещества, которое растирали со смесью
- 20 МТВЕ/петролейный эфир (об./об. = 1:1, 1,2 л) в течение 30 мин и фильтровали через воронку Бюхнера. Твердый осадок промывали петролейным эфиром (1 л), повторно растворяли в CH_2Cl_2 (5,4 л) и раствор фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали с последующим азеотропным упариванием с МТВЕ (1000 мл $\times$ 2) при 43 °C с получением *трет*-бутил-(S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-
- 25 диоксида (1040 г, выход 76,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,69 (dd, $J = 9,2, 6,0$ Гц, 1 H), 4,47 – 4,40 (m, 1 H), 4,22 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1 H), 1,57 (s, 9 H), 1,53 (s, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 2

трет-Бутил (*S*)-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид



5 Стадия 1: *N*-(*трет*-Бутоксикарбонил)-*O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*L*-серинат

К раствору метил (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-серината (25 г, 114,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли имидазол (62,1 г, 912 ммоль) и TBSCl (32 г, 205,9 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч, и затем выливали в смесь CH_2Cl_2 (300 мл) и воды (200 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой (2 x 100 мл) и

10 соевым раствором (1 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*L*-серината (35,5 г, 93,3% выход) в форме масла. ЖХ-МС: m/z : 356,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

15 Стадия 2: *трет*-Бутил (*R*)-(1-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат

К раствору метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*L*-серината (35,5 г, 106 ммоль) в ТГФ (200 мл) и EtOH (100 мл) добавляли CaCl_2 (23,6 г, 213 ммоль), после чего добавляли NaBH_4 (16,1 г, 426 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С и при комнатной температуре в течение 16 ч, а

20 затем выливали в смесь EtOAc (200 мл) и воды (150 мл). Органическую фазу разделяли и промывали водой (2 x 200 мл) и соевым раствором (1 x 150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением *трет*-бутил (*R*)-(1-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (30 г, 92,3% выход) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z :

25 328,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; RT=1,93 мин.

Стадия 3: *трет*-Бутил (4*S*)-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2-оксид

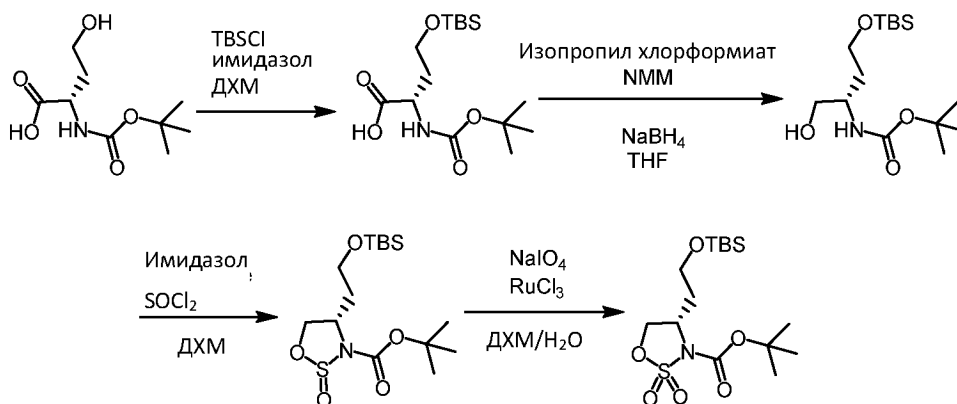
К раствору имидазола (54 г, 785,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) при 0 °C добавляли SOCl₂ (12,9 мл, 176,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, и добавляли *трет*-бутил (*R*)-(1-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (30 г, 98,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще одного 1 ч при 0 °C, затем выливали в смесь EtOAc (500 мл) и воды (400 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (2 x 800 мл) и соевым раствором (800 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением *трет*-бутил (4*S*)-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2-оксида (32,6 г, 94,4% выход) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z*: 374,1 [M+Na]⁺; RT=2,08 мин.

Стадия 4: *трет*-Бутил (4*S*)-4-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил (4*S*)-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2-оксида (32,6 г, 92,7 ммоль) в воде (300 мл) и CH₂Cl₂ (300 мл) добавляли NaIO₄ (31,8 г, 148,0 ммоль) и RuCl₃ (1,94 г, 9,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, и затем экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным NaHSO₃ (водн., 500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния), элюировали посредством CH₂Cl₂/гексан (50-100%) с получением *трет*-бутил (4*S*)-4-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (18 г, 52,8% выход) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z*: 390,2 [M+Na]⁺; RT=2,05 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,53-4,51 (m, 2 H), 4,2 (s, 1 H), 3,76-3,69 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

Промежуточное соединение 3

трет-Бутил (*S*)-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид



5 Стадия 1: *N*-(трет-Бутоксикарбонил)-*O*-(трет-бутилдиметилсилил)-*L*-гомосерин

К раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-гомосерина (21 г, 96,0 ммоль) и имидазола (52 г, 770 ммоль) в CH_2Cl_2 (210 мл) добавляли TBSCl (23 г, 153 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем добавляли воду (100 мл), и органическую фазу разделяли и промывали соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *под вакуумом* с получением *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*O*-(трет-бутилдиметилсилил)-*L*-гомосерина (31,9 г, 99% выход) в форме бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,85 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); COOH не наблюдалось.

15 Стадия 2: трет-Бутил (*S*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)карбамат

К раствору *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*O*-(трет-бутилдиметилсилил)-*L*-гомосерина (31,9 г, 96 ммоль) и *N*-метил морфолина (10,7 г, 105 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0 °C добавляли изопропил хлорформиат (12,8 г, 105 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, и затем фильтровали. Фильтрат охлаждали до 0 °C, в который медленно добавляли раствор NaBH_4 (4 г, 105,0 ммоль) в воде. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, затем разбавляли водой (100 мл). Органическую фазу разделяли и промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением трет-бутил (*S*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)карбамата (20 г, 57% выход) в форме бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,41 (s, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H),

3,66 (t, 1H), 3,55-3,58 (m, 2 H), 1,69-1,99 (m, 2 H), 1,85-1,66 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

Стадия 3: *трет*-Бутил (4*S*)-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2-оксид

5 К раствору имидазола (22 г, 313 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) при 0 °C добавляли SOCl₂ (13,5 г, 113 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждали до 0 °C, и добавляли раствор *трет*-бутил (*S*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксибутан-2-ил)карбамата (20 г, 62,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляли
10 водой (100 мл). Органическую фазу разделяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением трет-бутил (4*S*)-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2-оксида в форме бесцветного масла (23 г, 99% выход).
15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,83-4,05 (m, 1 H), 3,62-3,69 (m, 2 H), 3,53-3,59 (m, 2 H), 1,60-1,78 (m, 2 H), 1,36 (d, 9 H), 0,81 (d, 9 H), 0,02 (d, 6 H).

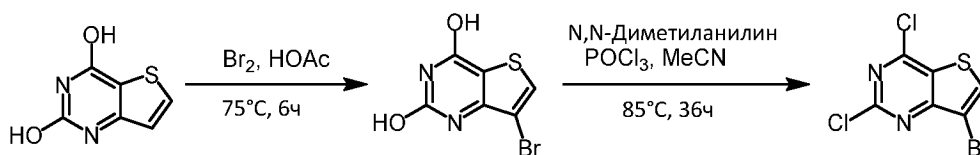
Стадия 4: *трет*-Бутил (*S*)-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид

К смеси *трет*-бутил (4*S*)-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2-оксида (23 г, 62,7 ммоль) и NaIO₄ (31 г, 144 ммоль) в
20 CH₂Cl₂ (300 мл) и воде (310 мл) добавляли RuCl₃ (0,83 г, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Органическую фазу разделяли и промывали посредством 10% NaHSO₃ (4 × 150 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем, проводя
25 элюирование петролейным эфиром и этилацетатом (20:1) с получением *трет*-бутил (*S*)-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида в форме белого твердого вещества (5 г, 21% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,95 (q, 2 H), 4,30-3,35 (m, 1 H), 3,64-3,77 (m, 2 H), 1,96-2,11 (m, 2 H), 1,52 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

30

Промежуточное соединение 4

7-Бром-2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин



5 Стадия 1: 7-Бромтиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диол

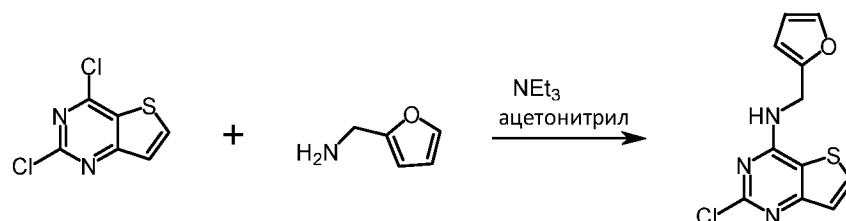
В 5-литровую круглодонную колбу при $16 - 20^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 добавляли тиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диол (250,0 г; 1,48 моль, 1,00 экв.) и AcOH (3,0 л). Смесь нагревали до 75°C , к ней добавляли по каплям Br_2 (594,0 г, 3,71 моль, 2,5 экв.) в течение 60 мин. Реакция продолжалась при этой температуре в течение 6 ч, после чего ее охлаждали до 16°C . Смесь выливали в перемешиваемый раствор Na_2SO_3 (856,8 г, 6,8 моль, 5,00 экв.) в воде (8 л). Смесь фильтровали, а осадок на фильтре промывали водой, затем сушили в воздушно-струйной печи при 90°C в течение 12 ч с получением 7-бромтиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диола (328 г, выход 89%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 248,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (83,6% чистота (UV 214 нм, 1,64 мин)); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,54 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Стадия 2: 7-Бром-2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин

К смеси 7-бромтиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диола (297,0 г, 1,20 моль, 1,00 экв.) в MeCN (2,7 л) при 20°C добавляли N,N -диметиланилин (98,00 г, 0,82 моль, 0,68 экв.) и POCl_3 (1836,6 г, 5,95 моль, 5,5 экв.) по каплям в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до 85°C , перемешивали при этой температуре в течение 36 часов, а затем охлаждали и выливали на перемешиваемый лед (4 кг) в течение 20 минут. После перемешивания при 10°C в течение дополнительных 30 минут смесь фильтровали, а осадок на фильтре промывали водой и сушили в воздушно-струйной печи при 60°C в течение 12 часов с получением 7-бром-2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (272 г, выход 80%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 284,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (88,0% чистота, $\text{RT}=3,66$ мин); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,85 (s, 1H).

Пример 1 (Соединение 2)

2-Хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: 2-Хлор-*N*-(фуран-2-илметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

- 5 Смесь 2,4-дихлортиено[3,2-*d*]пиримидина (59 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), 2-фурилметанамина (33 мг, 0,030 мл, 0,33 ммоль, 1,2 экв.) и NEt₃ (85 мг, 0,12 мл, 0,84 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, сушили и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане над силикагелем
- 10 (градиент от 0 до 10%) с получением 2-хлор-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (71 мг, 96% выход). MS *m/z* 266,0, 268,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,77 (d, *J*= 5,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J*= 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*= 5,4 Гц, 1H), 6,40 (qd, *J*= 3,4, 1,3 Гц, 2H), 5,43 (br s, 1H), 4,88 (d, *J*= 5,4 Гц, 2H).

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой

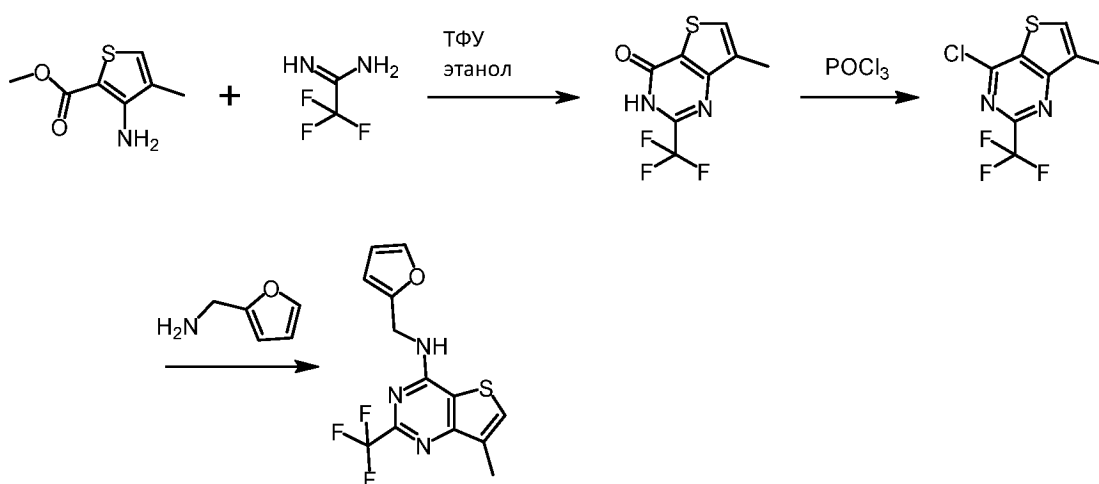
- 15 Примера 1 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
1	MS <i>m/z</i> 275,1, 277,1 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,00 (br t, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H).
18	MS <i>m/z</i> 280,2, 282,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 7,90 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,37 - 6,46 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); 1 NH не наблюдался.
23	MS <i>m/z</i> 291,1, 293,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,52 - 8,58 (m, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,80 - 4,97 (m, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H); 1 NH не наблюдалось.
42	MS <i>m/z</i> 344,1, 346,1, 348,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,39-7,44 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =0,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,38-5,51 (m, 1H), 4,83 (d, <i>J</i> =5,2 Гц, 2H).
43	MS <i>m/z</i> 355,1, 357,1, 359,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР δ: (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,22 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 4,74 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H).
80	MS <i>m/z</i> 359,9, 361,9, 363,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,10 (s, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> =5,0, 1,1 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =3,4 Гц, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> =5,0, 3,5 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H); 1 NH не наблюдалось.

Соединение	Спектральные данные
95	MS m/z 278,2, 280,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,13 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,74 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=5,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,39, (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,69-4,83 (m, 2H).
96	MS m/z 283,1, 285,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,27 (br t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

Пример 2 (Соединение 25)

N-[(Фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



5 Стадия 1: 7-Метил-2-(трифторметил)-3Н-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-он

Смесь метил-3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилата (1770 мг, 10,0 ммоль, 1,0 экв.), 2,2,2-трифторацетамидина (2640 мг, 20,0 ммоль, 2,0 экв.) и ТФУ (2280 мг, 1,53 мл, 20,0 ммоль, 2,0 экв.) в этаноле (12 мл) перемешивали при 150 °С в течение 4 ч, и затем охлаждали. Смесь упаривали, и остаток обрабатывали этилацетатом и водой.

10 Органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором, и затем упаривали. Остаток очищали метанолом в дихлорметане на силикагеле (градиент от 0 до 10%) с получением 7-метил-2-(трифторметил)-3Н-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она (830 мг, выход 35%). MS m/z : 235,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-Хлор-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин

15 Смесь 7-метил-2-(трифторметил)-3Н-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она (560 мг, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) и $POCl_3$ (4900 мг, 3,0 мл, 32 ммоль, 13 экв.) перемешивали при 105 °С в течение 8 ч, и затем упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и водн. бикарбонатом натрия. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором,

сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (градиент от 3 до 15%) с получением 4-хлор-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидина (170 мг, выход 28%). MS: m/z : 253,1, 255,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,85 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 2,59 (d, J = 0,9 Гц, 3H).

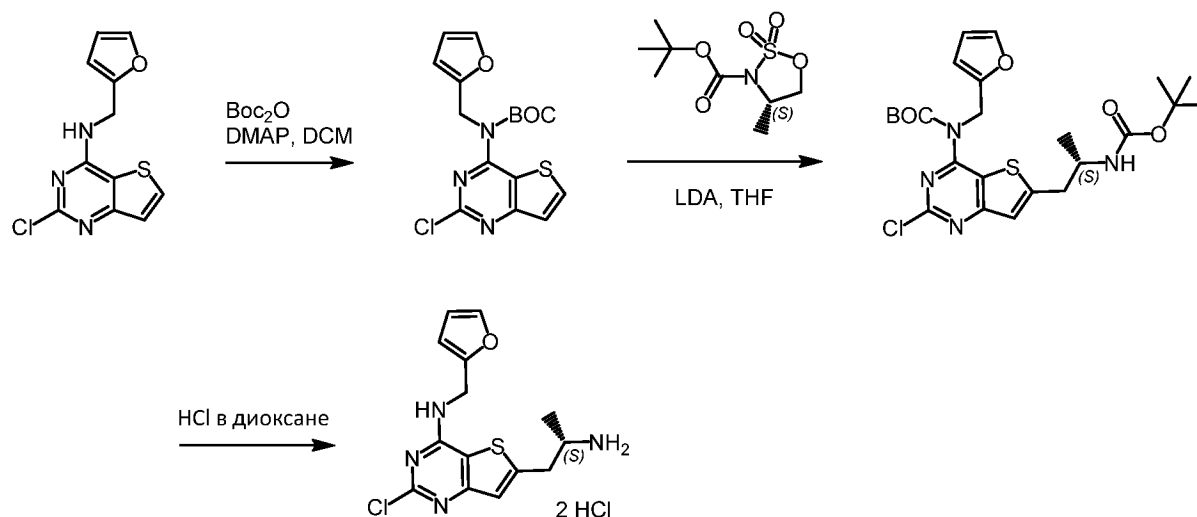
5 Стадия 3: N-(2-Фурилметил)-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

К раствору 4-хлор-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидина (170 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли фурфуриламмин (330 мг, 0,30 мл, 3,4 ммоль, 5,0 экв.). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, затем
10 сушили и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (градиент от 5 до 30%) с получением N-(2-фурилметил)-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидин-4- амина. MS: m/z : 314,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,46 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,38 (dd, J = 3,2, 1,8 Гц, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,91 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 2,51 (d, J = 1,1 Гц, 3H).

15

Пример 3 (Соединение 3)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-N-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1: трет-Бутил (2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

20 Смесь 2-хлор-N-(2-фурилметил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,265 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), приготовленную по методике примера 1, растворяли в дихлорметане (3,0 мл) с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,467 г, 2,12 ммоль, 2,0 экв.) и 4-диметиламинопиридина (13 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали в течение 1,5 часа до завершения. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом,

промывали водой и соевым раствором, сушили и упаривали. Вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием этилацетата в гексане (градиент от 5 до 25%) с получением *трет*-бутил(2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (0,374 г, выход 96,6%). MS *m/z* 366,2, 368,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,98 (d, *J*= 5,5 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*= 5,6 Гц, 1H), 6,30 (ddd, *J*= 14,0, 3,2, 1,2 Гц, 2H), 5,24 (s, 2H), 1,54 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамат

К раствору *трет*-бутил(2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (128 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) при -78 °С по каплям добавляли LDA (2,0 М, 0,24 мл, 0,49 ммоль, 1,4 экв.). Через 15 минут добавляли раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-метил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (103 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (0,5 мл), и температуре позволяли подняться до 0°С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 1,0 М лимонной кислотой. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, затем сушили и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане на силикагеле (градиент от 0 до 10%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (51 мг, выход 28%). MS *m/z* 545,2, 547,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30 (dd, *J*= 1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,28 - 6,33 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,32 - 4,56 (m, 1H), 3,95 - 4,10 (m, 1H), 3,14 (d, *J*= 5,0 Гц, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,43 - 1,47 (m, 9H), 1,19 (d, *J*= 6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-(2,4-дихлортиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамат

Общая методика удаления Вос с использованием HCl в диоксане. Смесь *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (21 мг, 0,040 ммоль), анизола (0,25 мл) и HCl в диоксане (4,0 н., 1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли эфиром и фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2,4-дихлортиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (15 мг, выход 94%). MS *m/z* 323,2, 325,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,29 - 7,31 (m, 1H), 6,38 - 6,43 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,69 - 3,75 (m,

1H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 1,40 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 3 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

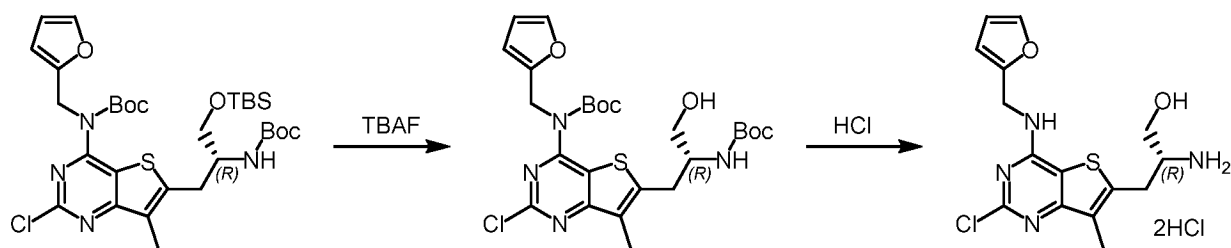
Соединение	Спектральные данные
4	MS m/z 337,3, 339,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,47 (d, $J=1,07$ Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,41 (d, $J=1,00$ Гц, 1 H), 6,39 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H), 3,57 (quin, $J=6,56$ Гц, 1 H), 3,39 - 3,44 (m, 1 H), 3,34 (d, $J=7,32$ Гц, 1 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 1,09 (t, $J=7,55$ Гц, 3 H); 2 Hs скрыты пиком воды, 3 NHs не наблюдалось.
5	MS m/z 351,3, 353,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,47 (d, $J=1,22$ Гц, 1 H), 7,39 - 7,41 (m, 1 H), 6,43 (d, $J=3,20$ Гц, 1 H), 6,40 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,51 - 3,56 (m, 1 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H), 3,32 - 3,36 (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 1,12 (t, $J=7,48$ Гц, 6 H); 3 NHs не наблюдалось.
6	MS m/z 365,4, 367,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,47 (d, $J=1,07$ Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,41 - 6,43 (m, 1 H), 6,39 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H), 3,60 (dt, $J=9,12, 4,52$ Гц, 1 H), 3,42 (dd, $J=15,72, 4,58$ Гц, 1 H), 3,27 (d, $J=6,26$ Гц, 1 H), 1,76 - 1,91 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,24 - 1,36 (m, 1 H), 1,10 (d, $J=7,02$ Гц, 3 H), 1,02 (t, $J=7,32$ Гц, 3 H); 2 Hs скрыты пиком воды, 3 NHs не наблюдалось.
7	MS m/z 365,4, 367,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,47 (d, $J=1,22$ Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,42 (d, $J=3,05$ Гц, 1 H), 6,39 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H), 3,57 (dd, $J=15,79, 2,37$ Гц, 1 H), 3,46 (br dd, $J=10,76, 2,52$ Гц, 1 H), 3,22 (dd, $J=15,79, 10,60$ Гц, 1 H), 1,15 (s, 9 H); 2 Hs скрыты пиком воды, 3 NHs не наблюдалось.
9	MS m/z 334,3, 336,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,82 (d, $J=6,56$ Гц, 2 H), 8,11 (d, $J=6,26$ Гц, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,69 - 3,75 (m, 1 H), 3,36 - 3,42 (m, 1 H), 3,27 - 3,29 (m, 1 H), 1,40 (d, $J=6,56$ Гц, 3 H); 3 NHs не наблюдалось.
10	MS m/z 353,3, 355,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,30 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 (br d, $J=2,75$ Гц, 1 H), 6,98 (dd, $J=4,96, 3,59$ Гц, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,52 - 3,61 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 1 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 1,09 (t, $J=7,50$ Гц, 3 H); 1 H скрыт пиком MeOD, 3 NHs не наблюдалось.
12	MS m/z 337,3, 339,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,44 - 7,51 (m, 1H), 6,35 - 6,46 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
13	MS m/z 351,1, 353,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,36 - 7,44 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,71 - 4,75 (m, 2H), 3,40 - 3,49 (m, 1H), 3,17 - 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,01 - 1,07 (m, 3H); 3 NHs не наблюдались.

Соединение	Спектральные данные
14	MS m/z 339,2, 341,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,20 (dd, $J=5,11$, 0,99 Гц, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,88 (d, $J=3,20$ Гц, 1 H), 7,78 (dd, $J=5,04$, 3,51 Гц, 1 H), 5,62 (d, $J=5,80$ Гц, 2 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 4,09 (dd, $J=14,65$, 5,95 Гц, 1 H), 3,96 (dd, $J=14,65$, 7,78 Гц, 1 H), 2,04 (d, $J=6,41$ Гц, 3 H); 3 NHs не наблюдалось.
26	MS m/z 371,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,43 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,33 - 6,38 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,62 - 3,72 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
36	MS m/z 363,2, 365,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,42 (dd, $J=1,83$, 0,76 Гц, 1 H), 6,34 (dd, $J=3,20$, 1,83 Гц, 1 H), 6,31 (dd, $J=3,20$, 0,76 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,68 - 3,71 (m, 1 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,25 - 3,28 (m, 1 H), 1,82 - 1,86 (m, 1 H), 1,36 (d, $J=6,56$ Гц, 3 H), 1,17 - 1,20 (m, 2 H), 0,99 - 1,01 (m, 2 H); 3 NHs не наблюдалось.
38	MS m/z 381,0, 383,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,44 (dd, $J=1,7$, 0,8 Гц, 1H), 6,32 - 6,40 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
40	MS m/z 401,0, 403,0, 405,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,46 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,73 - 3,79 (m, 1H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,34 - 3,35 (m, 1H), 1,40 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
82	MS m/z 417,0, 419,0, 421,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,31 (dd, $J=5,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,12 (br d, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=5,0$, 3,5 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
123	MS m/z 443,0, 445,0, 447,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,30 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (t, $J=5$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 1H), 1,05-1,10 (m, 1H), 0,60-0,75 (m, 2H), 0,45-0,52 (m, 1H), 0,16-0,22 (m, 1H). 3 NHs не наблюдались.
124	MS m/z 379,1, 381,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,33 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (t, $J=5$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,00-1,15 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,49-0,52 (m, 1H), 0,10-0,20 (m, 1H). 3 NHs не наблюдались.

Пример 4 (Соединение 19)

(2*R*)-2-Амино-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-

d]пиримидин-6-ил)пропан-1-ола дигидрохлорид



Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*R*)-1-[[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]метил]-2-гидрокси-этил]карбамат

- 5 К раствору *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-
[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил]этил]карбамата
(50 мг, 0,088 ммоль, 1,0 экв., полученного в соответствии с методикой примера 3,
стадия 2), в ТГФ (0,5 мл) при 0 °С добавляли TBAF (1,0 М в ТГФ) (0,18 мл, 0,18 ммоль,
2,0 экв.). Через 2 ч при комнатной температуре, смесь разбавляли эфиром, промывали
10 водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток
очищали этилацетатом в гексане над силикагелем (градиент от 5 до 50%) с получением
трет-бутил *N*-[(1*R*)-1-[[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]метил]-2-гидрокси-этил]карбамата (31 мг, выход 78%). MS *m/z*
575,5, 577,5 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,29 (s, 1H), 6,26 - 6,31 (m, 2H), 5,20 (s, 2H),
15 4,86 - 5,00 (m, 1H), 3,88 - 3,99 (m, 1H), 3,70 - 3,77 (m, 1H), 3,60 - 3,69 (m, 1H), 3,22 (d, *J*=
7,3 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1 OH не наблюдалось.

Стадия 2: (2*R*)-2-Амино-3-[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]пропан-1-ола дигидрохлорид

- 20 С применением общей методики снятия защиты Boc с использованием HCl в
диоксане получали (2*R*)-2-амино-3-[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]пропан-1-ола дигидрохлорида (10 мг, выход 34%). MS *m/z* 353,3,
355,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (Метанол-*d*₄) δ: 7,23 - 7,37 (m, 1H), 6,17 - 6,27 (m, 2H), 4,63 (s,
2H), 3,60 - 3,69 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,40 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,26 (m, 1H), 3,09 - 3,15
(m, 1H), 2,21 (s, 3H); 3 NHs и 1 OH не наблюдались.

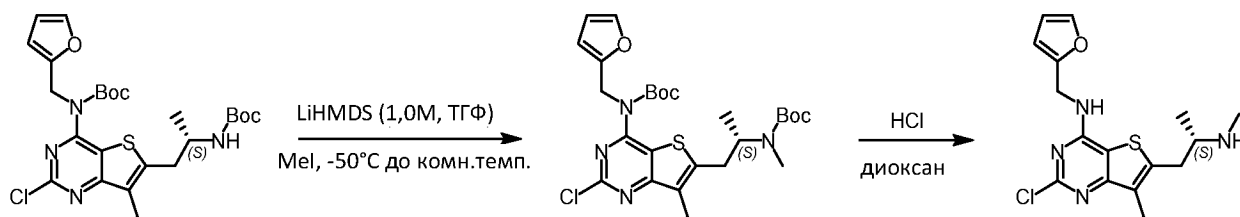
Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 4 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
22	MS m/z 339,2, 341,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,42 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,31-6,37 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,56 (dd, $J=10,9$, 4,5 Гц, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,89-2,99 (m, 1H); 3 NHs и 1 OH не наблюдалось.
56	MS m/z 369,1, 371,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,28-7,36 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 4,97-5,03 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H); 3 NHs и 1 OH не наблюдались.
97	MS m/z 367,2, 369,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,43 - 7,52 (m, 1H), 6,35 - 6,46 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,72 - 3,79 (m, 2H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,88 - 1,95 (m, 2H); 3 NHs и 1 OH не наблюдались.

5

Пример 5 (Соединение 79)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид



Стадия 1: *трет*-Бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

10

К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (111 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв., приготовленному по методике примера 3, стадия 2), в ТГФ (1 мл) добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 0,23 мл, 1,1 экв.) при -50 °С по каплям. Через 30 минут добавляли MeI (35 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (1 мл), и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч, затем охлаждали до -50°С и гасили несколькими каплями лимонной кислоты (1,0 М, водн.). После нагревания до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Органический

20 слой промывали водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия и

концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-10% EtOAc в CH₂Cl₂, с получением смеси непрореагировавшего исходного материала и целевого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ, проводя элюирование

- 5 посредством 20-100% CH₃CN в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением *трет*-бутил-(*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (67 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. MS *m/z* 573,3, 575,3 [M+Na]⁺.

Стадия 2: (*S*)-2-Хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метил-6-(2-

- 10 (метиламино)пропил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

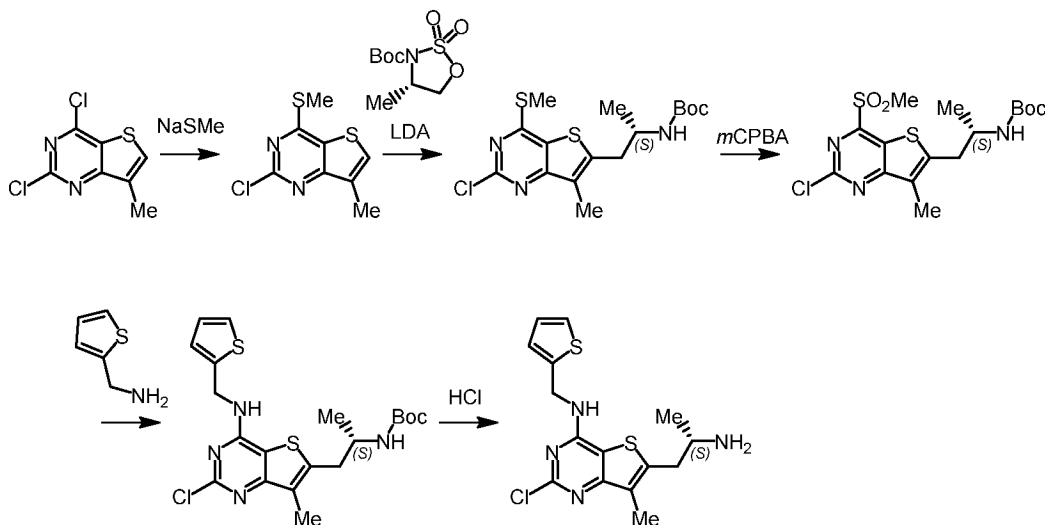
(*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат (67 мг, 0,12 ммоль) перемешивали в растворе HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, затем удаляли летучие органические вещества. Неочищенное твердое

15 вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением (*S*)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метил-6-(2-(метиламино)пропил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (33 мг, выход 50%) в виде гидрохлоридной соли. MS *m/z* 351,1, 353,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 7,46 (dd, *J*=1,8, 0,9 Гц, 1H), 6,32-6,45 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,27-1,38 (d, *J*=6,6 Гц,

20 3H); 2 NHs не наблюдалось.

Пример 6 (Соединение 28)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



5 Стадия 1: 2-Хлор-7-метил-4-метилсульфанил-тиено[3,2-*d*]пиримидин

Круглодонную колбу с 2,4-дихлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидином (3,0 г, 14 ммоль, 1,0 экв.) и метантиолатом натрия (1,1 г, 14 ммоль, 1,05 экв.) помещали под вакуум, и затем загружали азотом. Затем в круглодонную колбу добавляли ТГФ (55 мл) и перемешивали при 35 °С в течение 5,5 ч. Затем смесь фильтровали. Фильтрат упаривали и сушили под вакуумом с получением 2-хлор-7-метил-4-метилсульфанил-тиено[3,2-*d*]пиримидина (2,8 г, выход 84%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 231,0, 233,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,52 (d, $J=0,92$ Гц, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 2,48 (d, $J=1,07$ Гц, 3 H).

15 Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфанил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамат

К раствору 2-хлор-7-метил-4-метилсульфанил-тиено[3,2-*d*]пиримидина (500 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (9,0 мл) при -78 °С добавляли LDA (2,0 М в ТГФ/гептане/этилбензоле) (1,3 мл, 2,60 ммоль, 1,2 экв.) по каплям. Через 15 мин по каплям добавляли раствор *трет*-бутил (4*S*)-4-метил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (617,1 мг, 2,60 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (9,0 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут, затем гасили 1,0 М раствором лимонной кислоты с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

этилацетатом в гексане на силикагеле (2-25%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфанил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (605 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. MS *m/z* 388,4, 390,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,42 - 4,50 (m, 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 1 H), 3,05 - 3,21 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 1,19 (d, *J*=6,87 Гц, 3 H).

Стадия 3: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфонил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамат

Раствор *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфанил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (605 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) и *m*CPBA (1435 мг, 6,2 ммоль, 4,0 экв.) в CH₂Cl₂ (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором тиосульфата натрия, бикарбоната натрия и соевым раствором.

Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в

дихлорметане на силикагеле (0 - 10%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфонил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (286 мг, выход 44%) в виде почти белого твердого вещества. MS *m/z* 442,1, 444,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,44 - 4,61 (m, 1 H), 4,05 (br d, *J*=5,65 Гц, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 1,42 - 1,45 (m, 9 H), 1,23 (d, *J*=6,87 Гц, 3 H).

Стадия 4: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-хлор-7-метил-4-(2-тиенилметиламино)тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

К раствору *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфонил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил] карбамата (147 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 2-тиенилметанамина (79 мг, 0,70 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH₄Cl, водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (10 - 50%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-хлор-7-метил-4-(2-тиенилметиламино)тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (120 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества. MS *m/z* 453,2, 455,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 7,26 (dd, *J*=5,11, 1,14 Гц, 1 H), 7,07 (d, *J*=2,90 Гц, 1 H), 6,94 (dd, *J*=5,11,

3,43 Гц, 1 Н), 4,90 (d, $J=5,49$ Гц, 2 Н), 3,85 - 3,94 (m, 1 Н), 2,99 - 3,07 (m, 2 Н), 2,30 (s, 3 Н), 1,34 (s, 9 Н), 1,17 (d, $J=7,20$ Гц, 3 Н); 2 NHs не наблюдалось.

Стадия 5: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-(2-тиенилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

- 5 В реакционную пробирку с *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-хлор-7-метил-4-(2-тиенилметиламино)тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбаматом (120 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли диэтиловым эфиром, фильтровали и промывали дополнительным количеством диэтилового эфира. Твердое вещество
- 10 помещали под вакуум на 24 ч с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-(2-тиенилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (90 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 353,1, 355,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,32 (dd, $J=5,11$, 1,14 Гц, 1 Н), 7,14 (d, $J=2,59$ Гц, 1 Н), 6,97 (dd, $J=5,04$, 3,51 Гц, 1 Н), 5,01 (s, 2 Н), 3,61 - 3,65 (m, 1 Н), 3,33 - 3,39 (m, 1 Н), 3,20 - 3,27 (m, 1 Н) 2,40 (s, 3 Н) 1,36 (d, $J=6,56$ Гц, 3 Н); 3 NHs не наблюдалось.
- 15

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 6 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
24	MS m/z 351,2, 353,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 6,24 (d, $J=2,9$ Гц, 1Н), 5,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1Н), 4,75 (s, 2Н), 3,60-3,66 (m, 1Н), 3,32-3,36 (m, 1Н), 3,19-3,25 (m, 1Н), 2,37 (s, 3Н), 2,24 (s, 3Н), 1,36 (d, $J=6,4$ Гц, 3Н); 3 NHs не наблюдалось.
27	MS m/z 368,2, 370,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,52 (s, 1Н), 5,18 (s, 2Н), 3,62-3,65 (m, 1Н), 3,33-3,37 (m, $J=6,1$ Гц, 1Н), 3,19-3,25 (m, 1Н), 2,53 (s, 3Н), 2,36 (s, 3Н), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3Н); 3 NHs не наблюдалось.
29	MS m/z 354,2, 356,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,74 (d, $J=3,4$ Гц, 1Н), 7,52 (d, $J=3,4$ Гц, 1Н), 5,07 (s, 2Н), 3,59-3,66 (m, 1Н), 3,27-3,29 (m, $J=6,6$ Гц, 1Н), 3,17-3,23 (m, 1Н), 2,35 (s, 3Н), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3Н); 3 NHs не наблюдалось.
30	MS m/z 351,2, 353,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,31 (d, $J=1,8$ Гц, 1Н), 6,22 (d, $J=1,7$ Гц, 1Н), 4,68 (s, 2Н), 3,57-3,64 (m, 1Н), 3,24-3,26 (m, $J=6,4$ Гц, 1Н), 3,17-3,20 (m, $J=8,2$ Гц, 1Н), 2,32 (s, 3Н), 2,16 (s, 3Н), 1,34 (d, $J=6,6$ Гц, 3Н); 3 NHs не наблюдалось.
31	MS m/z 368,2, 370,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,76 (d, $J=1,2$ Гц, 1Н), 5,13 (s, 2Н), 3,62-3,66 (m, 1Н), 3,34-3,36 (m, $J=6,4$ Гц, 1Н), 3,18-3,22 (m, 1Н), 2,53 (s, 3Н), 2,36 (s, 3Н), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3Н); 3 NHs не наблюдалось.

Соединение	Спектральные данные
32	MS m/z 349,2, 351,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,70 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,59 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.
33	MS m/z 371,1, 373,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 6,73 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,37 (dd, $J=4,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,19-3,22 (m, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
34	MS m/z 347,2, 349,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,37-7,40 (m, 2H), 7,32 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,19-3,22 (m, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
35	MS m/z 366,1, 368,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,70 (br s, 1H), 8,45-8,50 (m, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
37	MS m/z 367,1, 369,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,29 (dd, $J=5,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,96 (dd, $J=5,2, 3,5$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,24-3,26 (m, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,66-1,83 (m, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
39	MS m/z 338,3, 340,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,33 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,3$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
44	MS m/z 365,4, 367,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,45 (td, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,31 (tdd, $J=7,7, 5,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
45	MS m/z 348,3, 350,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,79 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 8,08 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,22-3,25 (m, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
50	MS m/z 349,3, 351,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,26 (s, 1H), 8,86 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,61-3,64 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,22-3,26 (m, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
53	MS m/z 380,4, 382,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,98 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,04 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,51 (quin, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,27-3,29 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,66-1,86 (m, 2H), 1,09 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.

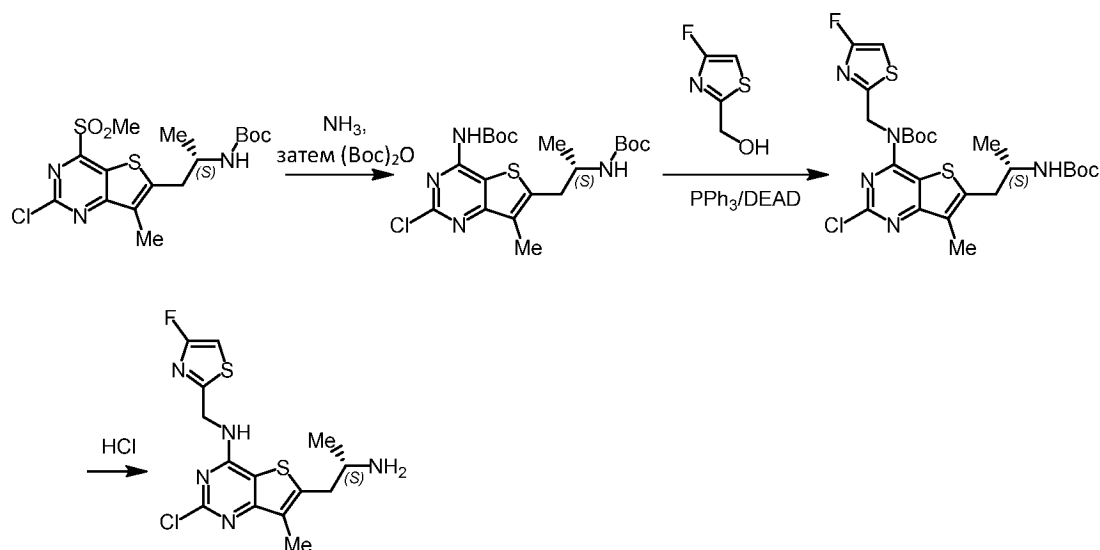
Соединение	Спектральные данные
54	MS m/z 368,3, 370,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,06 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,51 (quin, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,27-3,29 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,67-1,85 (m, 2H), 1,09 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.
55	MS m/z 349,3, 351,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,81 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,47 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,24-3,27 (m, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD, 3 NHs не наблюдалось.
59	MS m/z 366,3, 368,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,44 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,91 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,21-3,23 (m, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.
60	MS m/z 366,4, 368,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,12 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 7,29 (ddd, $J=7,1, 5,1, 1,4$ Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.
69	MS m/z 352,2, 354,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,08 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,72-1,87 (m, 2H), 1,09 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1 Н скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.
73	MS m/z 337,1, 339,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,08-9,15 (m, 1H), 8,23-8,31 (m, 3H), 7,63 (s, 2H), 4,92-4,98 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).
74	MS m/z 354,1, 356,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,81 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,21-3,23 (m, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
75	MS m/z 338,1, 340,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,19 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,28-3,29 (m, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,20-3,22 (m, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
81	MS m/z 351,3, 353,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,81-8,93 (m, 1H), 8,22-8,34 (m, 3H), 7,27-7,39 (m, 1H), 6,12-6,31 (m, 1H), 4,64-4,75 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,06-3,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).
89	MS m/z 363,3, 365,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,47 (s, 1H), 9,07 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,72 - 1,88 (m, 2H), 1,12 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Соединение	Спектральные данные
90	MS m/z 371,1, 373,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,25 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
91	MS m/z 385,2, 387,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,28 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,48 (quin, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,26-3,29 (m, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,08 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1 H скрыт пиком MeOD; 3 NHs не наблюдалось.
100	MS m/z 352,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,62 (t, $J=5,87$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=4,95$, 3,00 Гц, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,10 (dd, $J=4,89$, 1,22 Гц, 1H), 4,64 (d, $J=5,87$ Гц, 2H), 3,09 (sxt, $J=6,31$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J=6,48$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (br s, 2H), 1,02 (d, $J=6,24$ Гц, 3H).
101	MS m/z 336,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 12,61 (br s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 6,18 (br s, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,04-3,27 (m, 1H), 2,87 (br d, $J=6,38$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,03 (d, $J=6,25$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.
102	MS m/z 350,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,03 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,20-3,28 (m, 1H), 2,90-3,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (d, $J=6,38$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
103	MS m/z 337,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,50 (br s, 1H), 7,60 (br d, $J=5,13$ Гц, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,48 (br d, $J=5,38$ Гц, 2H), 3,02-3,26 (m, 1H), 2,85 (br d, $J=6,25$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (br s, 2H), 1,02 (br d, $J=6,13$ Гц, 3H).
104	MS m/z 335,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 6,68 (dd, $J=2,63$, 1,63 Гц, 1H), 6,03-6,09 (m, 1H), 6,00 (t, $J=3,00$ Гц, 1H), 4,62-4,80 (m, 2H), 3,08-3,29 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,38$ Гц, 3H); 4 NHs не наблюдалось.
105	MS m/z 337,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,40 (d, $J=1,59$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=1,59$ Гц, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,96 (d, $J=5,62$ Гц, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 2,84-3,01 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,19 (d, $J=6,24$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.
106	MS m/z 350,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7,29-7,35 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,78 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,36 (br s, 1H), 2,99 (br s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (br d, $J=4,4$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
107	MS m/z 337,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,88 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 8,52-8,57 (m, 1H), 4,51 (d, $J=5,38$ Гц, 2H), 3,05-3,16 (m, 1H), 2,87 (d, $J=6,48$ Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,02 (d, $J=6,24$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.
108	MS m/z 353,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,94 (d, $J=5,87$ Гц, 2H), 3,25-3,34 (m, 1H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,18 (d, $J=6,24$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.

Соединение	Спектральные данные
109	MS m/z 336,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 12,66 (br s, 1H), 8,46 (t, $J=5,63$ Гц, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 4,49 (d, $J=5,63$ Гц, 2H), 3,08 (q, $J=6,34$ Гц, 1H), 2,84 (d, $J=6,38$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,51-2,09 (m, 2H), 1,01 (d, $J=6,38$ Гц, 3H).
110	MS m/z 350,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,46 (t, $J=5,74$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,45 (d, $J=5,62$ Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,01-3,14 (m, 1H), 2,84 (d, $J=6,48$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (br s, 2H), 1,01 (d, $J=6,24$ Гц, 3H).
111	MS m/z 337,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,82 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,77 (br d, $J=5,38$ Гц, 2H), 2,78-3,11 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,40 (s, 1H), 1,17-1,29 (m, 1H), 1,09 (br s, 3H).
112	MS m/z 337,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,59 (t, $J=5,69$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,55 (d, $J=5,62$ Гц, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,86 (d, $J=6,36$ Гц, 2H), 2,20 (s, 5H), 1,02 (d, $J=6,24$ Гц, 3H).
113	MS m/z 353,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,97 (d, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=1,96$ Гц, 1H), 4,58 (br d, $J=1,83$ Гц, 2H), 3,01 (br t, $J=7,40$ Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,18 (d, $J=6,36$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
114	MS m/z 336,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,77-12,01 (m, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,53 (d, $J=5,50$ Гц, 2H), 3,02-3,11 (m, 1H), 2,84 (d, $J=6,36$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,01 (d, $J=6,36$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.
115	MS m/z 350,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,51-8,55 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (d, $J=5,14$ Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,02 (d, $J=6,24$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.
116	MS m/z 351,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,49 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,49 (br d, $J=5,50$ Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,98-3,22 (m, 1H), 2,85 (br d, $J=6,50$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,02 (br d, $J=5,75$ Гц, 3H); 2 NHs не наблюдалось.
117	MS m/z 337,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,76 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,9-3,05 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (d, $J=6,38$ Гц, 3H); 4 NHs не наблюдалось.
118	MS m/z 338,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 4,96-5,06 (m, 2H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 2H), 2,35 (br s, 3H), 1,34 (d, $J=6,63$ Гц, 3H); 4 NHs не наблюдалось.
119	MS m/z 350,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 6,59-6,63 (m, 1H), 6,09 (dd, $J=3,55, 1,83$ Гц, 1H), 5,94-5,98 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (d, $J=6,36$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
120	MS m/z 336,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 6,77 (s, 1H), 6,66 (t, $J=2,38$ Гц, 1H), 6,14 (dd, $J=2,57, 1,59$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,89-3,05 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (d, $J=6,36$ Гц, 3H); 4 NHs не наблюдалось.

Пример 7 (Соединение 92)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-[(4-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



5 Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

В круглодонной колбе *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфонил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамат (500 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв., приготовленный по методике примера 6) и аммиак (0,5 моль/л) в диоксане (10 мл, 4,8 ммоль, 4,0 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие органические вещества удаляли потоком азота. Затем неочищенный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл), к которому добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (660 мг, 3,0 ммоль, 2,5 экв.) и 4-(диметиламино)пиридин (15 мг, 0,12 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (10 мл), к которому добавляли карбонат калия (1700 мг, 12 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали этилацетатом и дихлорметаном на силикагеле (0 - 10%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (170 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,66 (br s, 1H), 4,51 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,02-3,19 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-[(4-фтортиазол-2-ил)метил]карбамат

К раствору *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метилэтил]карбамата (170 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.), (4-фтортиазол-2-ил)метанола (74 мг, 0,56 ммоль, 1,5 экв.) и PPh₃ (157 мг, 0,59 ммоль, 1,6 экв.) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляли DEAD (40% в толуоле) (0,25 мл, 0,59 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане на силикагеле (0-20%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-[(4-фтортиазол-2-ил)метил]карбамата (180 мг, 84% выход). MS *m/z* 572,2, 574,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,49 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,49 (br d, *J*=2,3 Гц, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,20 (br dd, *J*=14,0, 4,6 Гц, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-[(4-фтортиазол-2-ил)метил]-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

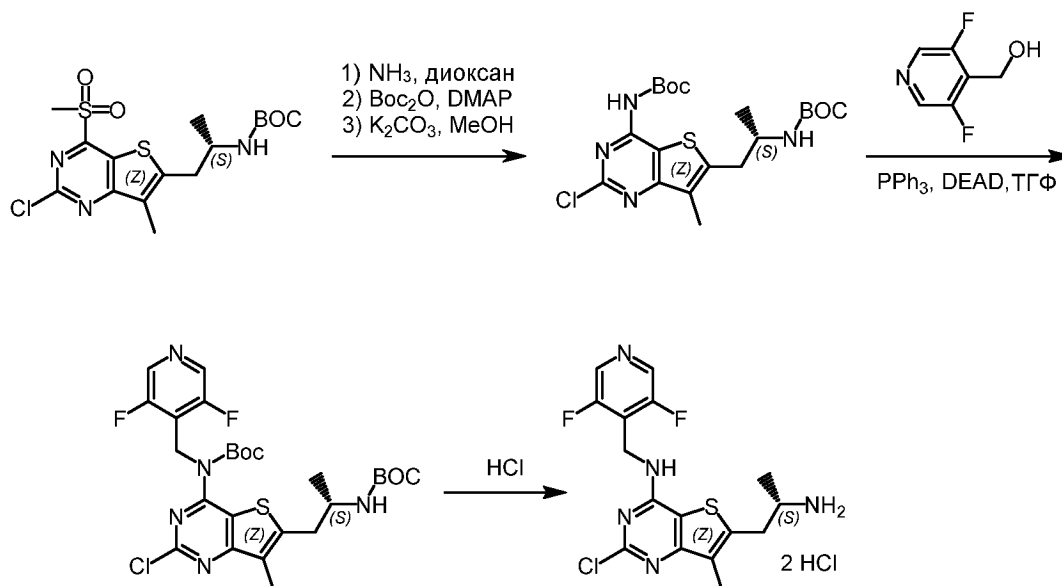
В реакционную пробирку с *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-[(4-фтортиазол-2-ил)метил]карбаматом (180 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) добавляли хлористоводородную кислоту (4 моль/л) в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли диэтиловым эфиром, фильтровали, и затем промывали диэтиловым эфиром. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(4-фтортиазол-2-ил)метил]-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (60 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. MS *m/z* 372,1, 374,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,82 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, *J*=6,7 Гц, 1H), 3,26-3,29 (m, *J*=8,2 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=6,6 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 7 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
93	MS <i>m/z</i> 372,1, 374,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 7,41 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось

Пример 8 (Соединение 64)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3,5-дифторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид



Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(2-хлор-7-метил-4-метилсульфонил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (500 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.,

10 приготовленный по методике примера 6) и аммиака (0,5 моль/л) в диоксане (10 мл, 4,8 ммоль, 4,0 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие органические вещества удаляли потоком азота. Остаток суспендировали в CH_2Cl_2 (10 мл), к которому добавляли Boc_2O (660 мг, 0,69 мл, 3,0 ммоль, 2,5 экв.) и DMAP (15 мг, 0,12 ммоль, 0,10 экв.). Через 2 ч при комнатной температуре смесь концентрировали.

15 Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл), к которому добавляли K_2CO_3 (1,7 г, 12 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем органический растворитель упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали.

Остаток очищали этилацетатом и дихлорметаном на силикагеле (градиент от 0 до 10%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (180 мг, 33% выход). MS m/z 457,3, 455,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,56 (br s, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 1H), 3,95 - 4,11 (m, 1H), 2,99 - 3,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-[(3,5-дифтор-4-пиридил)метил]карбамат

К смеси *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (40 мг, 0,088 ммоль, 1,0 экв.), (3,5-дифтор-4-пиридил)метанола (19 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.) и PPh₃ (37 мг, 0,14 ммоль, 1,6 экв.) в ТГФ (1,0 мл) при 0 °С добавляли DEAD (40% в толуоле) (0,060 мл, 0,13 ммоль, 1,5 экв.). Через 2 часа при комнатной температуре ЖХ/МС показала завершение реакции, и смесь концентрировали. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане на силикагеле (градиент от 0 до 20%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-[(3,5-дифтор-4-пиридил)метил]карбамата (51 мг, 100% выход). MS *m/z* 606,2, 608,3 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,28 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,41 - 4,57 (m, 1H), 3,93 - 4,10 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 2,99 - 3,12 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3,5-дифтор-4-пиридил)метил]-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

трет-Бутил-*N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-[(3,5-дифтор-4-пиридил)метил]карбамат (51 мг, 0,087 ммоль) обрабатывали HCl в диоксане (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли эфиром и фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3,5-дифтор-4-пиридил)метил]-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорида (40 мг, выход 100%). MS *m/z* 384,1, 386,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,57 (br s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,63 - 3,67 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

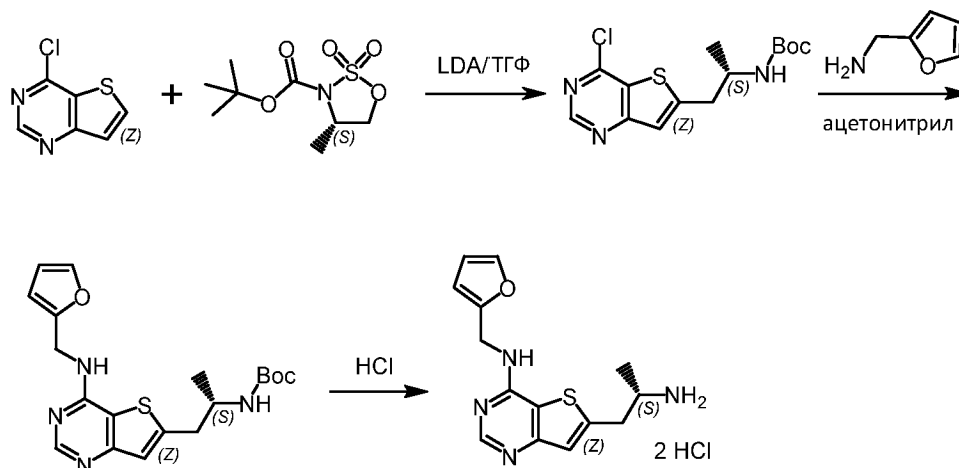
Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 8 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
62	MS <i>m/z</i> 368,1, 370,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,50 (br s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,64 - 1,87 (m, 2H), 1,09 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Соединение	Спектральные данные
98	MS m/z 367,2, 369,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,87 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,16-3,23 (m, $J=14,6, 8,4$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Пример 9 (Соединение 8)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин
дигидрохлорид



5

Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-(4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамат

К раствору 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидина (340 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (8,0 мл) при -78°C добавляли LDA (2,0 М) (970 мг, 1,2 мл, 2,4 ммоль, 1,2 экв.). Через 30 мин по каплям добавляли раствор *трет*-бутил (4*S*)-4-метил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (620 мг, 2,6 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (8,0 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, при этом температура медленно повышалась до -20°C . Реакцию гасили добавлением 1,0 н. лимонной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, затем разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане на силикагеле (градиент от 0 до 15%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (160 мг, 24% выход). MS m/z 328,2, 330,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,36 - 4,53 (m, 1H), 3,90 - 4,06 (m, 1H), 3,12 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,15 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

20

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-фурилметиламино)тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-(4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-1-метил-этил]карбамата (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и 2-фурилметанамина (74 мг, 0,067 мл, 0,76 ммоль, 5,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ/МС показала, что реакция протекает медленно. Затем смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч, затем охлаждали и упаривали. Смесь обрабатывали водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане на силикагеле (градиент от 0 до 100%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-фурилметиламино)тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата. MS *m/z* 389,4, 390,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 7,41 (dd, *J*= 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,33 - 6,40 (m, 2H), 5,42 - 5,73 (m, 1H), 4,89 (d, *J*= 5,3 Гц, 2H), 4,43 - 4,59 (m, 1H), 3,90 - 4,08 (m, 1H), 3,12 (d, *J*= 5,2 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,19 (d, *J*= 6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

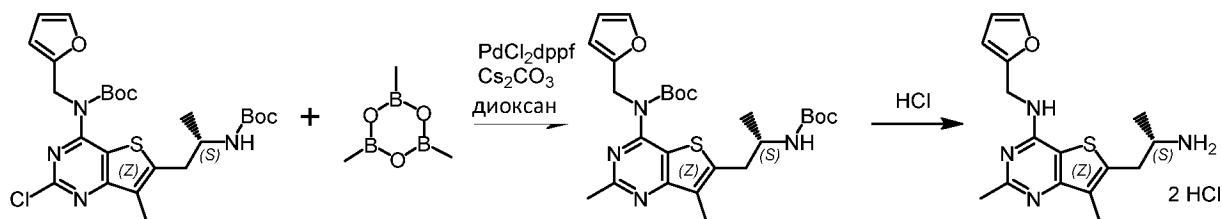
Полученный выше *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-фурилметиламино)тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат обрабатывали анизолом (0,2 мл) и HCl (4 М в диоксане) (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли большим количеством эфира и фильтровали. Твердые вещества собирали и сушили с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорида (36 мг, выход 65% за 2 стадии). MS *m/z* 289,3, 290,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,75 (s, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 2H), 6,29 - 6,45 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,65 - 3,72 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,29 - 3,35 (m, 1H), 1,35 (d, *J*= 6,6 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 9 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
11	MS <i>m/z</i> 300,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,79 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,69 - 3,79 (m, 1H), 3,44 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 3,32 - 3,50 (m, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 3 NHs не наблюдалось.

Пример 10 (Соединение 15)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-2,7-диметилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорид



5 Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-фурилметиламино)-2,7-диметил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (60 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.,
приготовлен по методике примера 3), триметилбороксин (35 мг, 0,039 мл, 0,27 ммоль,
10 2,0 экв.), Cs₂CO₃ (130 мг, 0,41 ммоль, 3,0 экв.) и комплекс PdCl₂dppf CH₂Cl₂ (11 мг, 0,014 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 120 °С в течение 2 часов в атмосфере Ar. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором, затем сушили и концентрировали. Остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (градиент от 5 до 50%) с
15 получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[4-(2-фурилметиламино)-2,7-диметил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (60 мг, 100% выход). MS *m/z* 417,5 [M+H-Boc]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,26 (d, 1H), 6,23 - 6,27 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,40 - 4,58 (m, 1H), 3,94 - 4,11 (m, 1H), 3,17 (br s, 1H), 2,99 - 3,11 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H).

20 Стадия 2: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-*N*-(2-фурилметил)-2,7-диметил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

Смесь *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2,7-диметил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (60 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), анизол (0,2 мл) и HCl (4 М в диоксане) (1,0 мл) перемешивали при
25 комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли несколько капель метанола, чтобы обеспечить гомогенность смеси, и смесь перемешивали в течение еще одного часа, после чего ее разбавляли большим количеством эфира. Смесь фильтровали, промывали эфиром и сушили с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-(2-фурилметил)-2,7-диметил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (38 мг, выход 84%). MS *m/z*
30 317,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 7,36 (s, 1H), 6,26 - 6,37 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,51

- 3,62 (m, 1H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,14 - 3,19 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 10 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
16	MS m/z 331,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,31 - 7,39 (m, 1H), 6,25 - 6,36 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,26 - 3,34 (m, 1H), 3,11 - 3,19 (m, 1H), 2,91 - 3,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,33 - 1,41 (m, 3H), 1,27 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
17	MS m/z 343,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,30 - 7,39 (m, 1H), 6,23 - 6,31 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 1H), 3,12 - 3,18 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 - 2,33 (m, 1H), 1,20 - 1,40 (m, 7H); 3 NHs не наблюдались.

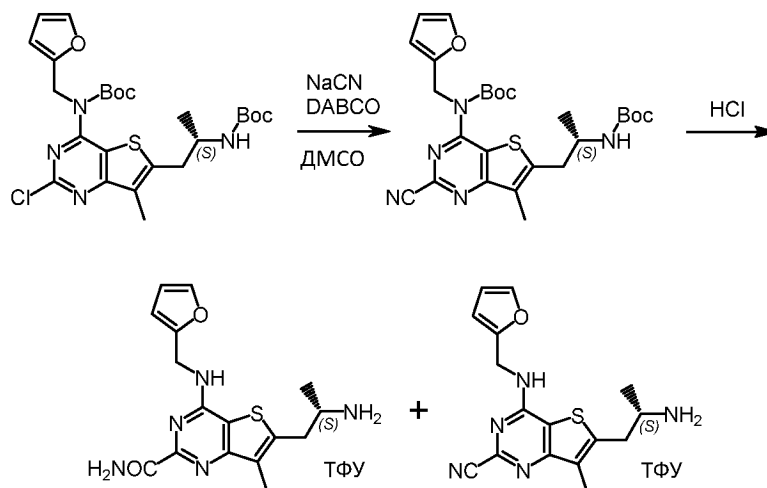
Пример 11 (Соединение 20 и 21)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-4-[[фуран-2-ил)метил]амино]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-2-карбоксамид трифторуксусная кислота

10

и

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-[[фуран-2-ил)метил]амино]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-2-карбонитрил трифторуксусная кислота



Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-циано-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

15

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (60 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.,
полученный по методике примера 3), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (16 мг, 0,14 ммоль,

1,0 экв.) и цианида натрия (10 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.) в ДМСО (1,0 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали соляным раствором, сушили и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле с получением

5 *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-циано-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (29 мг, 49% выход). MS *m/z* 428,5 [M+H-
Boc]⁺.

Стадия 2: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-2-карбоксамид 2,2,2-трифторуксусная кислота и 6-[(2*S*)-2-

10 Аминопропил]-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-2-
карбонитрил 2,2,2-трифторуксусная кислота

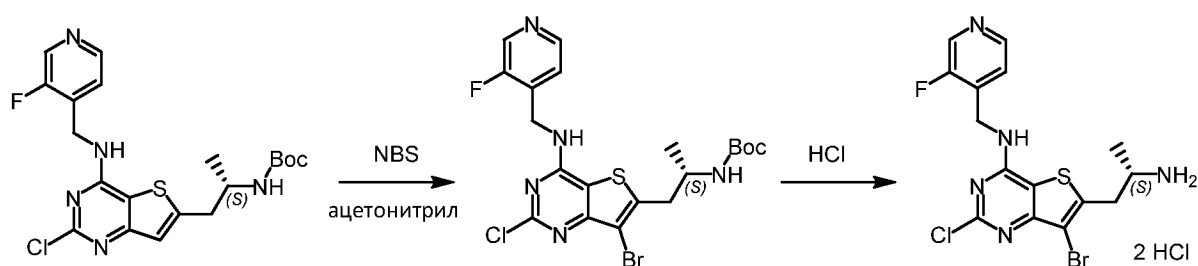
трет-бутил-*N*-[(1*S*)-2-[2-циано-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил] карбамат перемешивали с HCl в диоксане (1,0 мл) в
течение 2 ч, затем разбавляли эфиром и фильтровали. Твердые вещества собирали и

15 очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-(2-
фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамид 2,2,2-
трифторуксусной кислоты (4,8 мг, выход 15%) [MS *m/z* 346,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР
(метанол-*d*₄) δ: 7,38 - 7,44 (m, 1H), 6,33 - 6,40 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 1H),
3,16 - 3,25 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1 H скрыт пиком MeOD; 5 NHs
20 не наблюдались] и 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-
d]пиримидин-2-карбонитрил 2,2,2-трифторуксусная кислота (10,0 мг, выход 33%). MS
m/z 328,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 7,38 - 7,44 (m, 1H), 6,31 - 6,38 (m, 2H), 4,78
(s, 2H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,28 - 3,31 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d,
J = 6,6 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

25

Пример 12 (Соединение 68)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид



Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[(1*S*)-2-[7-бром-2-хлор-4-[(3-фтор-4-

пиридил)метиламино]тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[2-хлор-4-[(3-фтор-4-

пиридил)метиламино]тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (29 мг,

5 0,064 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно методике из примера 6) и NBS (14 мг, 0,077 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (0,1 мл) перемешивали при 80°C в течение 8 ч,

затем охлаждали, разбавляли этилацетатом, затем промывали солевым раствором,

сушили и упаривали. Остаток очищали этилацетатом в дихлорметане на силикагеле

(градиент от 0 до 75%) с получением *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[7-бром-2-хлор-4-[(3-фтор-4-

10 4-пиридил)метиламино]тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (7 мг, 20% выход). MS *m/z* 530,0, 531,9, 533,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(3-фтор-4-

пиридил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*S*)-2-[7-бром-2-хлор-4-[(3-фтор-4-

15 пиридил)метиламино]тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-1-метил-этил]карбамата (7,0 мг, 0,01 ммоль, 1,0 экв.) и HCl (4 М в диоксане) (0,5 мл, 2 ммоль, 200 экв.) перемешивали

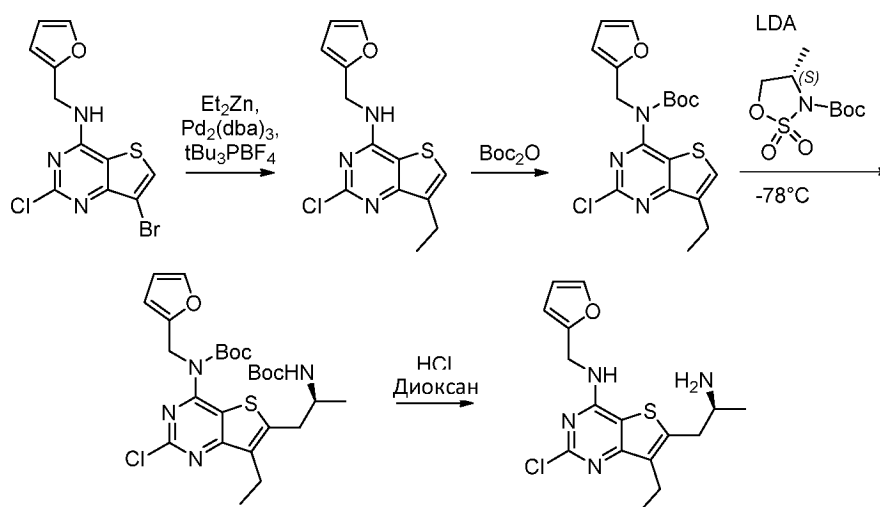
при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли эфиром и фильтровали.

Твердое вещество собирали и сушили с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(3-фтор-4-пиридил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорида

20 (6,0 мг, выход 90%). ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,00-9,14 (m, 1H), 8,66-8,78 (m, 1H), 8,08-8,22 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 1H), 1,41 (d, *J*=6,4 Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Пример 13 (Соединение 77)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-7-этил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



5 Стадия 1: 2-Хлор-7-этил-*N*-(фуран-2-илметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

7-Бром-2-хлор-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (400 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв., полученный согласно методике из примера 1), три-*пре*-бутилфосфония тетрафторборат (15 мг, 0,05 ммоль, 0,03 экв.), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (24 мг, 0,03 ммоль, 0,015 экв.) взвешивали в сцинтилляционной пробирке на 20 мл. Добавляли ТГФ (5 мл), а затем диэтилцинк (1,0 моль/л) в гексане (1,3 мл, 1,3 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 и выливали в H_2O . Водную фазу экстрагировали посредством EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением 2-хлор-7-этил-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (210 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. $\text{MS } m/z$ 293,9, 295,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,40-7,42 (m, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,83-4,89 (m, 2H), 2,90 (dd, $J=7,5$, 1,1 Гц, 2H), 1,34 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); 1 NH не наблюдалось.

Стадия 2: *пре*-Бутил (2-хлор-7-этилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

Раствор 2-хлор-7-этил-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (210 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.), ди-*пре*-бутил дикарбоната (200 мг, 0,9 ммоль, 1,1 экв.), 4-диметиламинопиридина (25 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.), и дихлорметана (2 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования при пониженном давлении неочищенный остаток очищали на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил *N*-(2-хлор-7-этил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-фурилметил)карбамата (260 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества. MS *m/z* 393,9, 395,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,59 (t, *J*=1,1 Гц, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 6,19-6,36 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,93 (qd, *J*=7,5, 0,9 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,35 (t, *J*=7,5 Гц, 3H).

Стадия 3: *трет*-Бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-хлор-7-этилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору *трет*-бутил *N*-(2-хлор-7-этил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-фурилметил)карбамата (260 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) при -78 °С, добавляли лития диизопропиламид (2,0 моль/л) в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (0,36 мл, 0,72 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при -78 °С в течение 1 ч, раствор *трет*-бутил (4*S*)-4-метил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (216 мг, 9,1 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли по каплям. Баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ее гасили 1М раствором лимонной кислоты (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток очищали на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-10% EtOAc в дихлорметане с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-этил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (226 мг, 62% выход) в виде светло-желтого масла. MS *m/z* 573,3, 575,2 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,28 (s, 1H), 6,26-6,29 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,95-4,07 (m, 1H), 3,18 (dd, *J*=14,3, 5,5 Гц, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,87 (q, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,22 (t, *J*=7,5 Гц, 3H), 1,17 (d, *J*=6,7 Гц, 3H); 1 NH не наблюдалось.

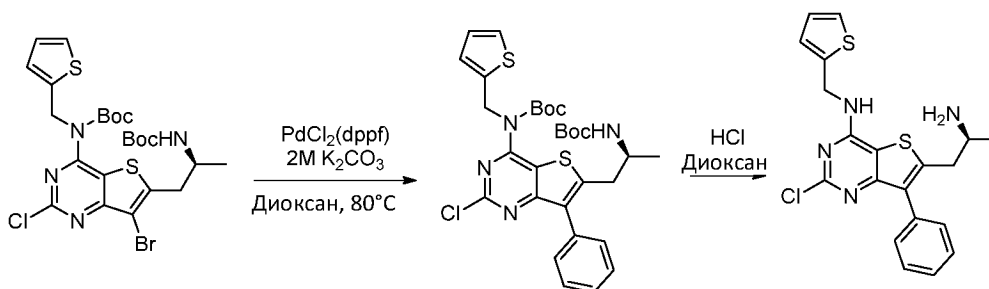
Стадия 4: (*S*)-6-(2-Аминопропил)-2-хлор-7-этил-*N*-(фуран-2-илметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

Раствор *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-этил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (200 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (4 М в диоксане) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-этил-*N*-(2-фурилметил)тиено[3,2-

d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (137 мг, 97% выход) в виде почти белого твердого вещества. MS m/z 351,1, 353,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,80 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,31 (br s, 3H), 7,59 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=3,1, 1,8$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,03-3,19 (m, 1H), 2,63-2,82 (m, 2H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,12 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 14 (Соединение 87)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-7-фенил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин



Стадия 1: *трет*-Бутил (*S*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-хлор-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамат

Смесь *трет*-бутил *N*-[7-бром-6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно методике из примера 3), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий дихлорид дихлорметан (7 мг, 0,008 ммоль, 0,04 экв.), фенилбороновой кислоты (23 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), 1,4-диоксана (1 мл), и водного раствора карбоната калия (2 М) (0,25 мл, 0,50 ммоль, 2,5 экв.) нагревали при 80 °С в течение 2 ч, охлаждали, и затем разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на диоксиде кремния, проводя элюирование посредством 0-20% $EtOAc$ в гексане, с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-фенил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (75 мг, 75% выход) в виде почти белого твердого вещества. MS m/z 615,3, 617,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (*S*)-6-(2-Аминопропил)-2-хлор-7-фенил-*N*-(тиофен-2-илметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

Раствор *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-фенил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (75 мг, 0,12

ммоль, 1,0 экв.) в HCl (4 М в диоксане) (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-10% MeOH в дихлорметане с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-фенил-*N*-(2-

- 5 тиенилметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (18 мг, выход 25%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS m/z 415,3, 417,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ : 7,54 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 1,19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

- 10 Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 14 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

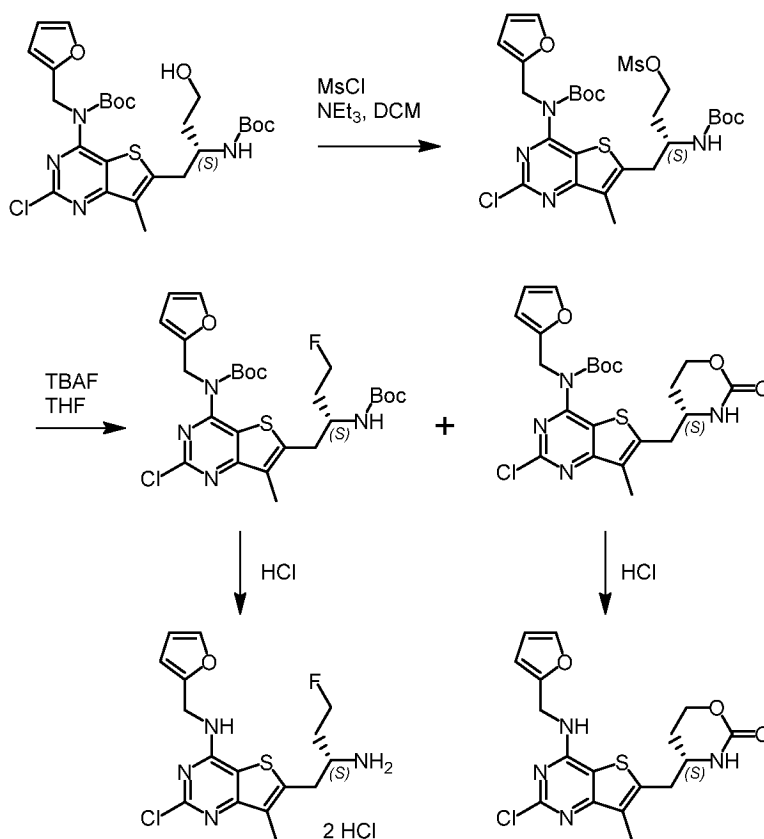
Соединение	Спектральные данные
86	MS m/z 379,1, 381,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,43 (s, 1H), 7,15 (dd, $J=5,2$, 1,2 Гц, 1H), 6,92-7,01 (m, 1H), 6,83 (dd, $J=5,0$, 3,5 Гц, 1H), 4,78-4,80 (s, 2H), 3,48-3,59 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,24 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,03-1,14 (m, 2H), 0,83-0,95 (m, 2H); 3 NHs не наблюдалось.
88	MS m/z 449,2, 451,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 7,48-7,55 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,27 (dd, $J=5,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,94 (dd, $J=5,2$, 3,4 Гц, 1H), 4,92-4,95 (m, 2H), 3,48 (dt, $J=8,7$, 6,3 Гц, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 1,18 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Пример 15 (Соединение 51 и 52)

6-[(2*S*)-2-Амино-4-фторбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

и

5 (4*S*)-4-[(2-Хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-
ил)метил]-1,3-оксазинан-2-он



Стадия 1: [(3*S*)-3-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-4-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(2-
фурилметил)амино]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]бутил]

10 метансульфонат

К раствору *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-
гидрокси-бутил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-
фурилметил)карбамата (125 мг, 0,220 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно методике
из примера 4), и DIPEA (58,1 мг, 0,0770 мл, 0,441 ммоль, 2,0 экв.) в CH₂Cl₂ (2,0 мл),
15 охлажденном до 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (1,0 М в CH₂Cl₂) (490 мг, 0,33
мл, 0,331 ммоль, 1,50 экв.). Реакция завершилась мгновенно, как показала ЖХ/МС.
Смесь разбавляли холодной водой и CH₂Cl₂, промывали 1,0 М раствором KHSO₄,
бикарбонатом натрия и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали
с получением [(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(2-

фурилметил)амино]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил]бутил]метансульфоната (148 мг, выход 104%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 646,0, 648,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *трет*-Бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторбутил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат и *трет*-бутил (*S*)-(2-хлор-7-метил-6-((2-оксо-1,3-оксазинан-4-ил)метил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

Смесь [(3*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-[4-(*трет*-бутоксикарбонил(2-фурилметил)амино]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил]бутил]метансульфоната (88,0 мг, 0,14 ммоль) и TBAF (1,0 М, 1,0 ил) перемешивали при 65 °С в течение 1 ч, затем охлаждали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, проводя элюирование этилацетатом в дихлорметане (градиент от 0 до 10%) с получением *трет*-бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторбутил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (20 мг, 26% выход). MS m/z 569,1, 571,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,29-7,32 (m, 1H), 6,24-6,34 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,45-4,68 (m, 3H), 3,99-4,09 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); и *трет*-бутил (*S*)-(2-хлор-7-метил-6-((2-оксо-1,3-оксазинан-4-ил)метил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат (20 мг, 30% выход). [MS m/z 515,1, 517,1 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,30-7,34 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 2H), 5,55-5,69 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,35-4,44 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,08-3,21 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 3: (*S*)-6-(2-Амино-4-фторбутил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид

С применением общей методики снятия защиты Вос с использованием HCl в диоксане с *трет*-бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторбутил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата получали (*S*)-6-(2-амино-4-фторбутил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид (16 мг, 90% выход). MS m/z 369,1, 371,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,57-4,76 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,07-2,19 (m, 2H); 3 NHs не наблюдались.

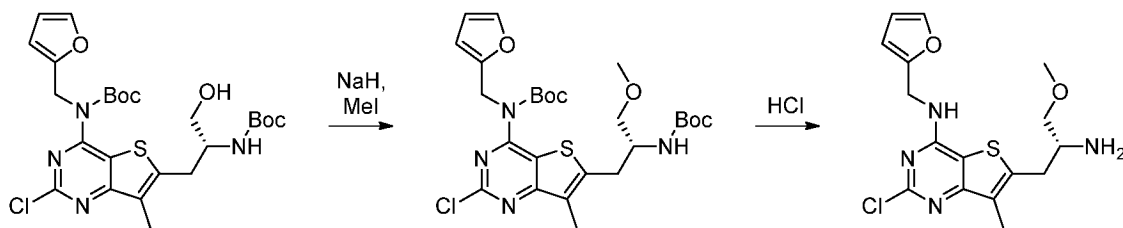
Стадия 4: (*S*)-4-((2-Хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)метил)-1,3-оксазинан-2-он

С применением общей методики снятия защиты *Boc* с использованием HCl в диоксане с *трет*-бутил (*S*)-(2-хлор-7-метил-6-((2-оксо-1,3-оксазинан-4-

ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата получали (*S*)-4-((2-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)метил)-1,3-оксазинан-2-он (10 мг, 63% выход). MS m/z 393,1, 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,41 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,79 - 4,93 (m, 2H), 4,32 - 4,41 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 3,13 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 1H).

Пример 16 (Соединение 76)

6-[(2*R*)-2-амино-3-метоксипропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: *трет*-Бутил (*R*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К перемешанному раствору *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно методике из примера 4), в смеси ДМФА (0,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) добавляли гидрид натрия (60 % масс.) в минеральном масле (10 мг, 0,25 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин добавляли раствор йодметана (2,0 М) в *трет*-бутилметиловом эфире (100 мкл, 0,20 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 12 часов. Реакцию гасили посредством H_2O (~5 мл) и затем экстрагировали посредством EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

остаток очищали на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане с добавлением 10% дихлорметана с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-метокси-пропил]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-

5 белой пены. MS m/z 567,2, 569,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,36-7,45 (m, 1H), 6,27-6,36 (m, 2H), 5,17-5,24 (m, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 3H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,32-1,37 (m, 9H); 1 NH не наблюдался.

Стадия 2: (*R*)-6-(2-Амино-3-метоксипропил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-

10 метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

Смесь *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-[[2-хлор-4-(2-фурилметиламино)-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]метил]-2-метокси-этил]карбамата (30,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в анизоле (0,40 мл, 3,6 ммоль, 57 экв.) и хлористоводородной кислоты (4 М) в 1,4-диоксане (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

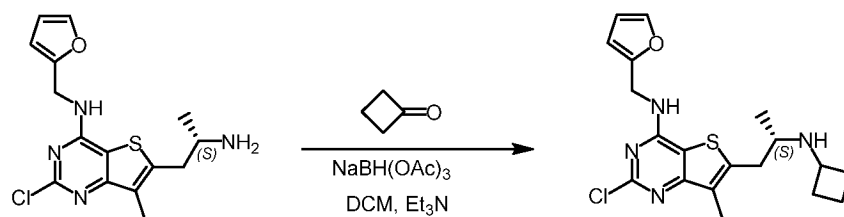
15 Реакционную смесь разбавляли эфиром (~10 мл), и полученную гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением почти белого твердого вещества, которое сушили в глубоком вакууме с получением 6-[(2*R*)-2-амино-3-метокси-пропил]-2-хлор-*N*-(2-фурилметил)-7-метил-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорида

20 (16,0 мг, выход 57%) в виде почти белого твердого вещества. MS m/z 367,2, 369,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,72-8,84 (m, 1H), 8,19-8,24 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 6,40-6,44 (m, 1H), 6,32-6,35 (m, 1H), 4,67 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

25

Пример 17 (Соединение 78)

2-Хлор-6-[(2*S*)-2-(циклобутиламино)пропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Смесь (*S*)-6-(2-аминопропил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-

30 *d*]пиримидин-4-амин (HCl соль, 63 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно

методике в примере 3), циклобутанона (24 мг, 0,34 ммоль, 2,0 экв.), триэтиламина (34 мг, 2,0 экв.) и уксусной кислоты (31 мг, 3,0 экв.) в дихлорэтано (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (111 мг, 0,51 ммоль, 3,0 экв.), и смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч.

5 После охлаждения, реакцию гасили добавлением воды (несколько капель).

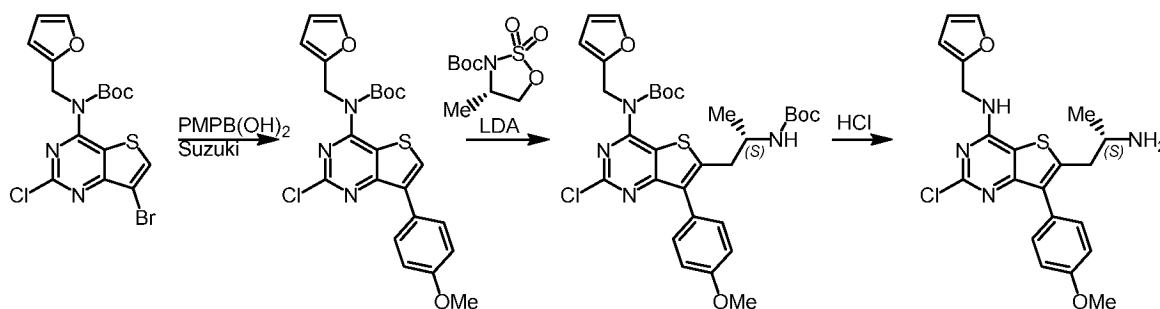
Неочищенный продукт отфильтровывали, промывали метанолом, фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, проводя элюирование посредством 5-60% CH₃CN в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с

10 получением (*S*)-2-хлор-6-(2-(циклобутиламино)пропил)-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (36 мг, выход 55%) в виде соли муравьиной кислоты. MS *m/z* 391,2, 393,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,43 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 6,18-6,30 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 5H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,04 (d, *J*=6,1 Гц, 3H), 2 NHs не наблюдалось.

15

Пример 18 (Соединение 65)

6-[2(*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



20

Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[2-хлор-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамат

К смеси *трет*-бутил *N*-(7-бром-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-фурилметил)карбамата (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.), полученного согласно методике из

25 примера 3, 4-метоксифенилбороновой кислоты (193 мг, 1,2 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (3,0 экв.), и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий (II) дихлорид дихлорметан (94 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.), добавляли диоксан (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом, промывали водой, бикарбонатом

натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (0-20%) с получением *трет*-бутил *N*-[2-хлор-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (306 мг, 57% выход). MS *m/z* 472,4, 474,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамат

К раствору *трет*-бутил *N*-[2-хлор-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (93 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (0,4 мл) при -78 °С по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 моль/л) в гексане (0,08 мл, 0,21 ммоль, 1,1 экв.). Через 15 мин раствор *трет*-бутил (4*S*)-4-метил-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (51 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (0,4 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут, затем гасили 1,0 М раствором лимонной кислоты с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (2- 30%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбамата (55 мг, 44% выход). MS *m/z* 629,6, 631,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,32 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,30-7,31 (m, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,28-6,32 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,07-3,20 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,03 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-2-хлор-*N*-(2-фурилметил)-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

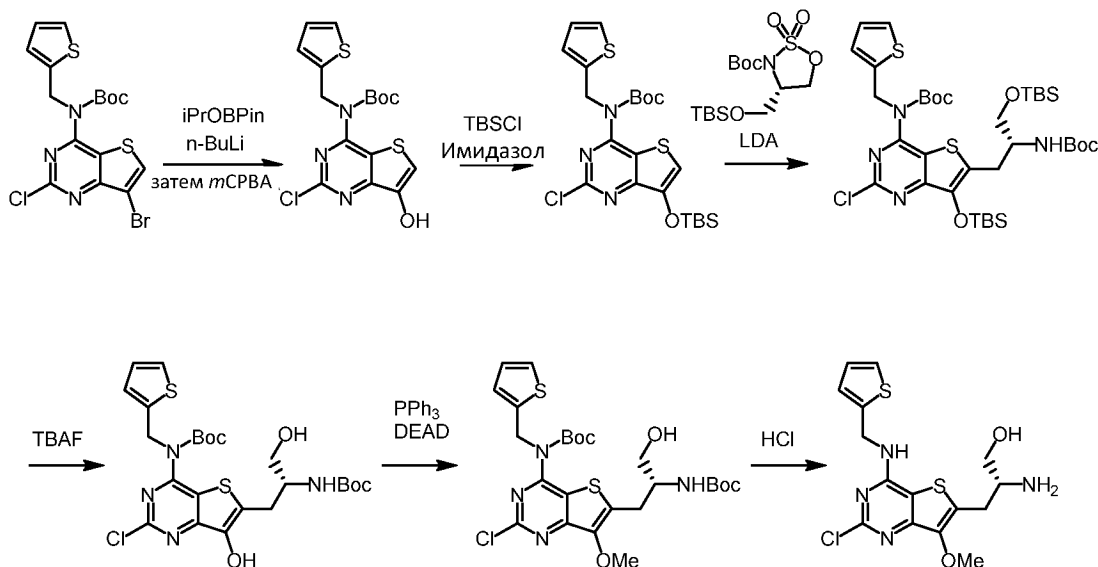
В реакционную пробирку с *трет*-бутил *N*-[6-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропил]-2-хлор-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-фурилметил)карбаматом (55 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М) в диоксане (3 мл), и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Твердое вещество помещали под вакуум в течение 24 ч с получением 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-(2-фурилметил)-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (18 мг, выход 48%) в виде почти белого твердого вещества. MS *m/z* 429,4, 431,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-

d_4) δ : 7,44 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,33-6,37 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,28 (br d, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,23 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,17 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

5

Пример 19 (Соединение 99)

(2R)-2-амино-3-(2-хлор-7-метокси-4-[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол



Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-(2-хлор-7-гидрокси-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-тиенилметил)карбамат

10

К смеси *трет*-бутил *N*-(7-бром-2-хлор-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (1,85 г, 1,12 ммоль, 1,0 экв.), полученного согласно методике из примера 3, и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолана (1 мл, 4,82 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (4 мл) при $t -78^\circ\text{C}$, по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 моль/л) в гексане (1,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед удалением бани, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили посредством насыщ. NH_4Cl (3 мл), разбавляли водой и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в диэтиловом эфире (40 мл), и добавляли перекись водорода (35% масс.) в воде (1,2 мл, 12,0 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, охлаждали до 0°C и гасили посредством Na_2SO_3 . Затем неочищенную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем

20

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (0-50%) с получением *трет*-бутил *N*-(2-хлор-7-гидрокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (540 мг, 34% выход). MS *m/z* 398,1, 400,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,22 (dd, *J*=5,1, 1,1 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (dd, *J*=5,0, 3,5 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,59 (s, 9H); 1 OH не наблюдалось.

Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[7-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамат

К смеси *трет*-бутил *N*-(2-хлор-7-гидрокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (540 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутилдиметилсилил хлорида (253 мг, 1,6 ммоль, 1,2 экв.), имидазола (0,1 мл, 1,7 ммоль, 1,3 экв.) добавляли CH₂Cl₂ (5,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли CH₂Cl₂, промывали водой, бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (0- 20%) с получением *трет*-бутил *N*-[7-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (590 мг, 84% выход). MS *m/z* 512,3, 514,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,20 (dd, *J*=5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (dd, *J*=5,0, 3,7 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 0,27 (s, 6H).

Стадия 3: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-пропил]-7-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамат

К раствору *трет*-бутил *N*-[7-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (590 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) при -78 °С добавляли LDA (2,0 М в ТГФ/гептан/этилбензол) (0,7 мл, 1,3 ммоль, 1,2 экв.). Через 15 мин раствор *трет*-бутил (4*S*)-4-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диоксо-оксатиазолидин-3-карбоксилата (550 мг, 1,5 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (2,0 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут, затем гасили 1,0 М раствором лимонной кислоты с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

этилацетатом в гексане на силикагеле (2 - 35%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-пропил]-7-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (267 мг, 29% выход). MS *m/z* 799,6, 801,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,19 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89-6,92 (m, *J*=3,1 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,92 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,31 (s, 6H), 0,06 (s, 6H).

Стадия 4: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-гидрокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамат

К смеси *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-пропил]-7-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-хлор-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (267 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,7 мл) при 0 °С по каплям добавляли тетрабутиламмония фторид (1 М) в ТГФ (0,6 мл, 0,6 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом в гексане на силикагеле (0- 50%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-гидрокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (152 мг, 90% выход). MS *m/z* 571,3, 573,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,21 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,09-5,15 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, *J*=3,7, 1,7, 1,7 Гц, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,0, 5,3 Гц, 1H), 1,77-2,18 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 5: *трет*-Бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-метокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамат

К смеси *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-гидрокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (152 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и трифенилфосфина (77 мг, 0,29 ммоль, 1,1 экв.) добавляли ТГФ (2,6 мл). Затем смесь охлаждали до 0 °С, и к ней по каплям добавляли диэтил азодикарбоксилат (40% масс.) в толуоле (0,1 мл, 0,29 ммоль, 1,1 экв.). Через 1 ч реакцию концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали этилацетатом и гексаном на силикагеле (0- 50%) с получением *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-метокси-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбамата (30 мг, 19% выход). MS *m/z* 585,1, 587,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 7,22 (br d, *J*=5,0 Гц, 1H),

7,02 (br s, 1H), 6,86 (t, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,27 (br s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (br d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,27 (br d, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,86 (br dd, $J=14,6, 9,3$ Гц, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,31 (s, 9H); 1 NH и 1 OH не наблюдалось.

Стадия 6: (2*R*)-2-Амино-3-[2-хлор-7-метокси-4-(2-тиенилметиламино)тиено[3,2-

5 d]пиримидин-6-ил]пропан-1-ол

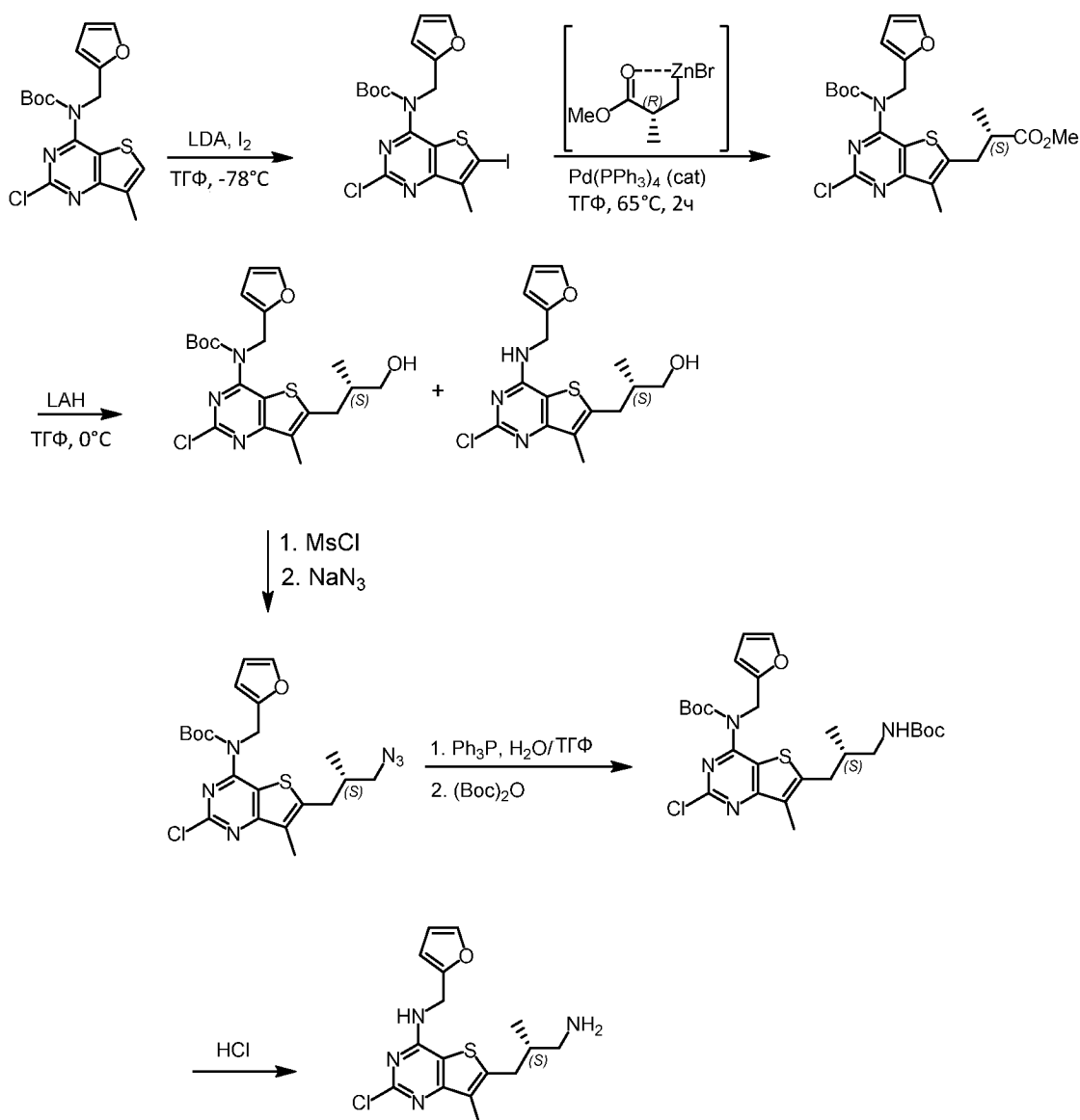
В реакционную пробирку с *трет*-бутил *N*-[6-[(2*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропил]-2-хлор-7-метокси-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]-*N*-(2-тиенилметил)карбаматом (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М) в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли диэтиловым эфиром, и затем фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Твердое вещество сушили в вакууме в течение 24 ч с получением (2*R*)-2-амино-3-[2-хлор-7-метокси-4-(2-тиенилметиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил]пропан-1-ола (18 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 385,1, 387,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ :
10 7,30 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,96 (br t, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (s, 3H),
15 3,78 (br dd, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,57 (br d, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 1 H скрыт пиком MeOD; 3 NHs и 1 OH не наблюдалось.

Пример 20 (Соединение 66 и 70)

(2*S*)-3-(2-Хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ол

и

5 6-[(2*S*)-3-Амино-2-метилпропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: *трет*-Бутил (2-хлор-6-йод-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

10 К раствору *трет*-бутил (2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (890 мг, 2,34 ммоль, 1,0 экв.), полученного согласно методике из примера 3, в ТГФ (8 мл) добавляли LDA (2,0 М в ТГФ, 1,3 мл, 1,1 экв.) при -78°C . После перемешивания в течение 45 мин, раствор йода (624 мг, 2,46 ммоль, 1,05 экв.) в

ТГФ (5 мл) добавляли по каплям, и перемешивание продолжали в течение 1 ч при -78°C . Реакционную смесь гасили добавлением EtOAc и NH_4Cl (насыщ. водн.) и нагревали до комнатной температуры. Органические слои промывали раствором тиосульфата натрия, водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали.

- 5 Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (2-хлор-6-йод-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (1100 мг, 93 % выход). ^1H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ : 7,40-7,50 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

- 10 Стадия 2: Метил (*S*)-3-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропаноат

К смеси *трет*-бутил (2-хлор-6-йод-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (134 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 мг, 0,016 ммоль, 0,06 экв.) в ТГФ (0,3 мл) добавляли (*R*)-(3-метокси-2-метил-3-охопропил)цинк(II) бромид

- 15 (от Rieke Metals, 0,5M в ТГФ, 0,7 мл, 1,3 экв.) в атмосфере Ar . Затем смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения, смесь гасили добавлением NH_4Cl (насыщ. водн.) и разбавляли EtOAc. Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением метил (*S*)-3-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропаноата (72 мг, выход 57%) а виде бесцветного масла. MS m/z 502,3, 504,3 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

Стадия 3: *трет*-Бутил (*S*)-(2-хлор-6-(3-гидрокси-2-метилпропил)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат и (*S*)-3-(2-хлор-4-((фуран-2-

- 25 илметил)амино)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ол

К раствору метил (*S*)-3-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропаноата (72 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,2 мл) по каплям добавляли ЛАН (1,0 M в ТГФ, 0,18 мл, 1,2 экв.) при 0°C . Реакцию продолжали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили лимонной кислотой (1,0

- 30 M, водн., 1 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-60% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (*S*)-(2-хлор-6-(3-гидрокси-2-метилпропил)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-

илметил)карбамата (41 мг, 60 % выход) MS m/z 452,3, 454,3 $[M+H]^+$, и (S)-3-(2-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ола (19 мг, 36 % выход). MS m/z 352,3, 354,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,44 (s, 1H), 6,30-6,50 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,73 (dd, $J=14,6$, 8,9 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,96-2,08 (m, 1H), 0,97 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 1 NH и 1 OH не наблюдалось.

Стадия 4: *трет*-Бутил (S)-(6-(3-азидо-2-метилпропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

- К раствору *трет*-бутил (S)-(2-хлор-6-(3-гидрокси-2-метилпропил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (80 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (47 мг, 2,0 экв.) в CH_2Cl_2 (1 мл) медленно добавляли раствор MsCl (30 мг, 0,26 ммоль, 1,5 экв.) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем гасили $NaHCO_3$ (насыщ. водн.), и экстрагировали посредством CH_2Cl_2 . Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Смесь описанного выше неочищенного продукта (93 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и азидата натрия (35 мг, 3,0 экв.) в ДМСО (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили с применением $NaHCO_3$ (насыщ. водн.). Смесь разбавляли EtOAc.
- Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (S)-(6-(3-азидо-2-метилпропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (66 мг, 79% выход). 1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,42 (dd, $J=1,8$, 0,9 Гц, 1H), 6,28-6,37 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,44 (qd, $J=12,4$, 6,0 Гц, 2H), 3,14 (dd, $J=14,6$, 6,4 Гц, 1H), 2,93 (dd, $J=14,6$, 8,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (dt, $J=7,9$, 6,6 Гц, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,06 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 5: *трет*-Бутил (S)-(6-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

- К раствору *трет*-бутил (S)-(6-(3-азидо-2-метилпропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (66 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,3 мл) добавляли трифенилфосфин (110 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв.) и воду (25 мг, 1,4 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили посредством NH_4Cl (насыщ. водн.) и экстрагировали

посредством EtOAc. Органические слои промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После концентрирования неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 451,3, 453,3 $[M+H]^+$.

- 5 К раствору вышеуказанного неочищенного промежуточного соединения (62 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли 4-DMAP (12 мг, 0,097 ммоль, 0,50 экв.), после чего ди-*трет*-бутил дикарбонат (47 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакцию гасили $NaHCO_3$ (насыщ. водн.), затем экстрагировали посредством CH_2Cl_2 . Органические слои
- 10 промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (*S*)-(6-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (30 мг, 39 % выход). MS m/z 573,2,
- 15 574,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 6: (*S*)-6-(3-Амино-2-метилпропил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

- Раствор *трет*-бутил (*S*)-(6-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (30 мг, 0,054
- 20 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (4 М в диоксане) (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением (*S*)-6-(3-амино-2-метилпропил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (6 мг, выход 32%) в виде гидрохлоридной соли. MS m/z 351,2, 353,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,46 (dd, $J=1,5, 0,9$ Гц, 1H), 6,24-6,45 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,29 (m, 1H), 1,09 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
- 25

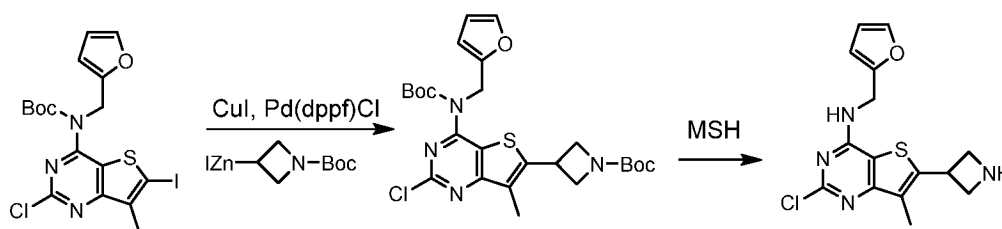
Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 20 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
63	MS m/z 338,3, 340,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,44 (s, 1H), 6,24-6,41 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,64 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,79-1,99 (m, 2H); 1 NH и 1 OH не наблюдалось.

Соединение	Спектральные данные
67	MS m/z 337,2, 339,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,46 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,28-6,43 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,07 (dt, $J=18,8, 7,8$ Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (br t, $J=7,8$ Гц, 2H); 3 NHs не наблюдалось.
71	MS m/z 352,1, 354,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,44 (s, 1H), 6,25-6,45 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 1H), 2,73 (dd, $J=14,6, 8,9$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,88-2,07 (m, 1H), 0,97 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 1 NH и 1 OH не наблюдалось.
72	MS m/z 351,1, 353,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,45 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,28-6,42 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,99-3,14 (m, 2H), 2,76-2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,09 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Пример 21 (Соединение 41)

6-(Азетидин-3-ил)-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: *трет*-бутил 3-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азетидин-1-карбоксилат

Получение (1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)цинка(II) иодида: В высушенную в печи колбу, заполненную азотом, загружали порошок цинка (243 мг, 3,7 ммоль, 2,0 экв.) и DMA (0,5 мл) в атмосфере аргона. Эту серую суспензию нагревали до 40 °С, и по каплям добавляли раствор 1,2-дибромэтана (113 мг, 0,32 экв.) в DMA (0,5 мл), а затем раствор $TMSCl$ (26 мг, 0,13 экв.) в $DMAc$ (0,5 мл). После перемешивания при 40 °С в течение 10 мин, добавляли раствор *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,84 ммоль, 1,0 экв.) в DMA (2 мл), и перемешивание продолжали при 40 °С в течение 30 минут. После охлаждения, этот цинкорганический реагент (~ 0,5 М в DMA) непосредственно применяли на следующей стадии.

К смеси *трет*-бутил (2-хлор-6-йод-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (105 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), полученного согласно методике из примера 20, стадия 1, $Pd(dppf)Cl_2$ (8,6 мг, 0,05 экв.) и CuI (4,0 мг, 0,10 экв.) в DMA (0,5

мл) в атмосфере аргона добавляли указанный выше цинкорганический реагент (~0,5 М в DMA, 0,8 мл, 1,5 экв.). Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения, реакцию гасили NH₄Cl (насыщ. водн.), экстрагировали посредством EtOAc, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 3-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азетидин-1-карбоксилата (88 мг, 79 % выход). MS *m/z* 535,2, 537,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 6-(Азетидин-3-ил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

трет-Бутил 3-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азетидин-1-карбоксилат (88 мг, 0,2 ммоль) перемешивали в растворе метансульфоновой кислоты (422 мг, 20 экв.) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали. Неочищенное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ, проводя элюирование посредством 5-50% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ, с получением 6-(азетидин-3-ил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (15 мг, выход 28%) в виде соли трифторуксусной кислоты. MS *m/z* 335,3, 337,3, [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 9,05 (br s, 1H), 8,82 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,73 (br s, 1H), 7,54 (dd, *J*=1,7, 0,8 Гц, 1H), 6,35 (dd, *J*=3,1, 1,8 Гц, 1H), 6,26 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,54-4,64 (m, 3H), 4,32 (br s, 2H), 4,02 (br s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Указанное ниже соединение было получено в соответствии с методикой примера 21 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

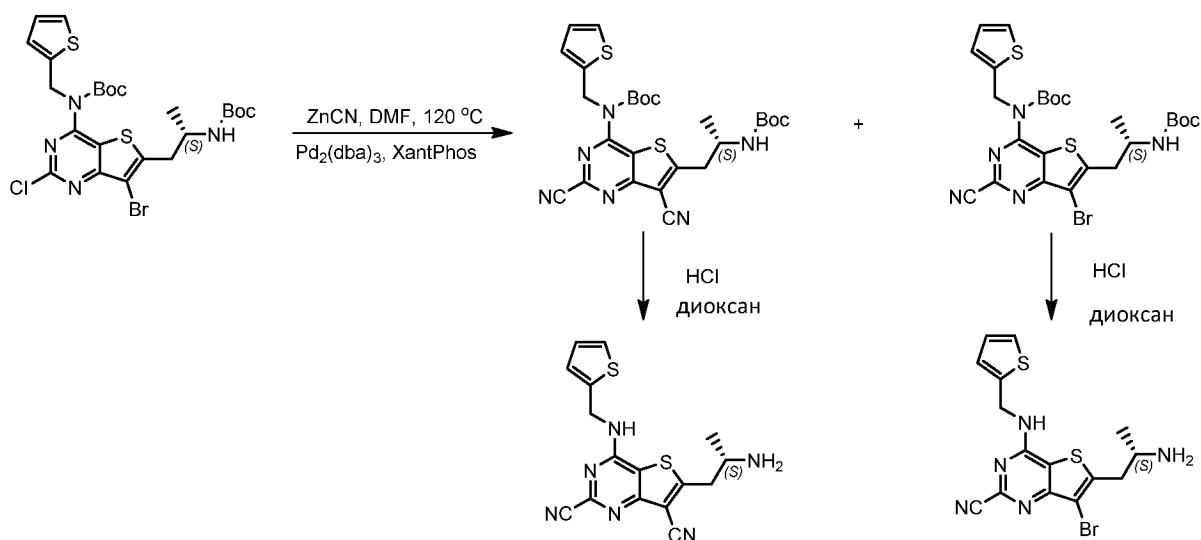
Соединение	Спектральные данные
57	MS <i>m/z</i> 349,3, 351,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,44 (br s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,18-6,36 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,88-3,96 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2 NH не наблюдались.

Пример 22 (Соединение 85 и 83)

6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-4-[[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-2,7-
дикарбонитрил

и

5 6-[(2*S*)-2-Аминопропил]-7-бром-4-[[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-карбонитрил



Стадия 1: *трет*-Бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2,7-

дицианотиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамат и *трет*-бутил (*S*)-

10 (7-бром-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-цианотиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамат

К дегазированному раствору *трет*-бутил (*S*)-(7-бром-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамата (136 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), полученному согласно методике из

15 примера 3, в ДМФА (1 мл) добавляли цианид цинка (15,8 мг, 0,60 экв.), Pd₂(dba)₃ (10,4 мг, 0,05 экв.) и Xantphos (13,1 мг, 0,10 экв.) в атмосфере аргона. Закрытую пробирку перемешивали при 120°C в течение 1 ч, а затем охлаждали. Реакцию гасили посредством NH₄Cl (насыщ. водн.) и экстрагировали посредством EtOAc.

Объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Неочищенный

20 материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-20% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил (*S*)-(6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2,7-дицианотиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамата, MS *m/z* 553,3 [M-H]⁻; и *трет*-бутил (*S*)-(7-бром-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-цианотиено[3,2-*d*]пиримидин-4-

ил)(тиофен-2-илметил)карбамата, MS m/z 506,1, 508,1 $[M-H-BoC]^+$, соответственно.

Стадия 2: (S)-6-(2-Аминопропил)-4-((тиофен-2-илметил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2,7-дикарбонитрил

трет-Бутил (S)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2,7-

- 5 дицианотиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамат, полученный на стадии 1, перемешивали в растворе HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем органические летучие вещества удаляли.

Неочищенное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением (S)-6-(2-аминопропил)-4-((тиофен-2-илметил)амино)тиено[3,2-

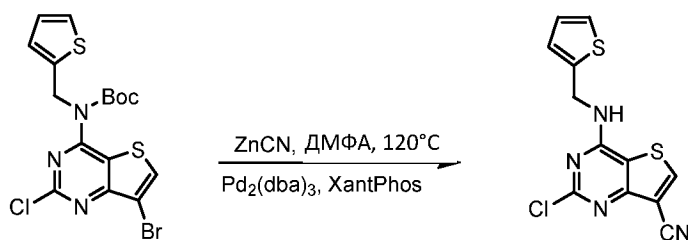
- 10 d]пиримидин-2,7-дикарбонитрила (5 мг, общий выход 5% для 2 стадий) в виде гидрохлоридной соли. MS m/z 355,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,32 (dd, $J=5,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,06-7,21 (m, 1H), 6,98 (dd, $J=5,2$, 3,4 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,73-3,89 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 1,42 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.

Стадия 3: (S)-6-(2-Аминопропил)-7-бром-4-((тиофен-2-илметил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбонитрил

- 15 *трет*-Бутил (S)-7-бром-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-цианотиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамат, полученный на стадии 1, перемешивали в растворе HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем органические летучие вещества удаляли.
- 20 Неочищенное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с 5-40% CH_3CN в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением (S)-6-(2-аминопропил)-7-бром-4-((тиофен-2-илметил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбонитрила (10 мг, общий выход 11% для 2 стадий) в виде соли муравьиной кислоты. MS m/z 408,1, 410,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,31 (dd, $J=5,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,06-7,20 (m, 1H), 6,98 (dd, $J=5,0$, 3,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,71-3,89 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 1,40 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
- 25

Пример 23 (Соединение 84)

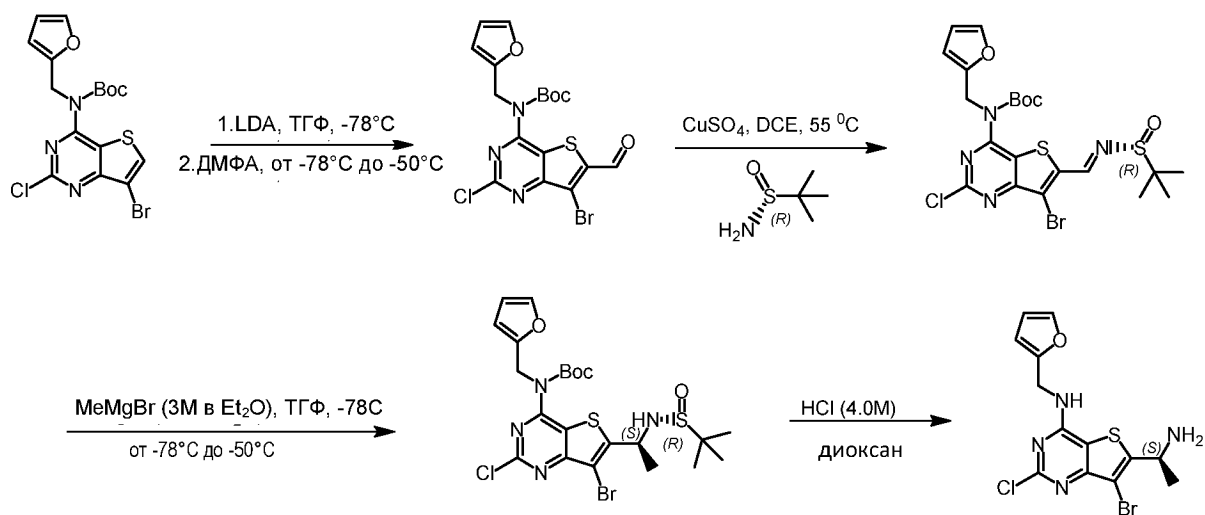
2-Хлор-4-[[(тиофен-2-ил)метил]амино]тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбонитрил



К дегазированному раствору *трет*-бутил (7-бром-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(тиофен-2-илметил)карбамата (101 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли цианид цинка (15,8 мг, 0,60 экв.), Pd₂(dba)₃ (10,4 мг, 0,05 экв.) и Xantphos (13,1 мг, 0,10 экв.) в атмосфере аргона, затем запечатанную пробирку перемешивали при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения, смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн.), затем экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂, после чего проводили дополнительную очистку ВЭЖХ с 10-100% CH₃CN в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением 2-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбонитрила (5 мг, выход 7%). MS *m/z* 306,9, 308,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 9,42 (br t, *J*=5,2 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,35 (dd, *J*=5,0, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=5,0, 3,5 Гц, 1H), 4,77 (d, *J*=5,2 Гц, 2H).

Пример 24 (Соединение 46)

6-[(1*S*)-1-Аминоэтил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1: *трет*-Бутил (7-бром-2-хлор-6-формилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору *трет*-бутил (7-бром-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (500 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.), полученного согласно методике из примера 3, в ТГФ (4 мл) при -78 °С добавляли LDA (2,0 М в ТГФ, 0,67 мл, 1,2 экв.).

Через 30 мин по каплям добавляли ДМФА (823 мг, 11,2 ммоль, 10 экв.). Температуре

давали подняться до -50°C , реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , а затем разбавляли EtOAc . Смесь промывали водой, затем соевым раствором, и органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (7-бром-2-хлор-6-формилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (399 мг, 75 % выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ ppm 10,41 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 6,43-6,44 (m, 1H), 6,39-6,41 (m, 1H), 5,30-5,31 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 9H).

Стадия 2: *трет*-Бутил (*R,E*)-(7-бром-6-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

Смесь *трет*-бутил (7-бром-2-хлор-6-формилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (162 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.), *R*-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.) и CuSO_4 (85 мг, 0,51 ммоль, 1,5 экв.) в DCE (0,4 мл) перемешивали при 55°C в течение 18 ч. После охлаждения, смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-50% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (*R,E*)-(7-бром-6-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата в форме желтого твердого вещества (121 мг, 61 % выход). MS m/z 577,4, 579,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *трет*-Бутил (7-бром-6-(((*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору *трет*-бутил (*R,E*)-(7-бром-6-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (110 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) добавляли MeMgBr (3,0 М в Et_2O , 0,096 мл, 1,5 экв.) при -78°C . Смесь постепенно нагревали до -20°C в течение 1 ч, гасили насыщенным раствором NH_4Cl , и затем разбавляли EtOAc .

Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил (7-бром-6-(((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (86 мг, 76 % выход). ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 7,45 (s, 1H), 6,31-6,40 (m, 2H), 5,45-5,49 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,13-5,19 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

Стадия 4: (*S*)-6-(1-Аминоэтил)-7-бром-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)тиено[3,2-

d]пиримидин-4-амин гидрохлорид

Раствор *трет*-бутил (7-бром-6-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (86 мг, 0,14 ммоль) в HCl (4 М в диоксане, 1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

- 5 Летучие органические вещества удаляли, а остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением (*S*)-6-(1-аминоэтил)-7-бром-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (12 мг, выход 74%) в виде гидрохлоридной соли. MS m/z 387,2, 389,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,35 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,82 (br s, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,43 (dd, $J=3,1, 1,8$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,84-5,06 (m, 1H), 4,70 (br t, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,65 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).
- 10

Указанные ниже соединения были получены в соответствии с методикой Примера 24 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

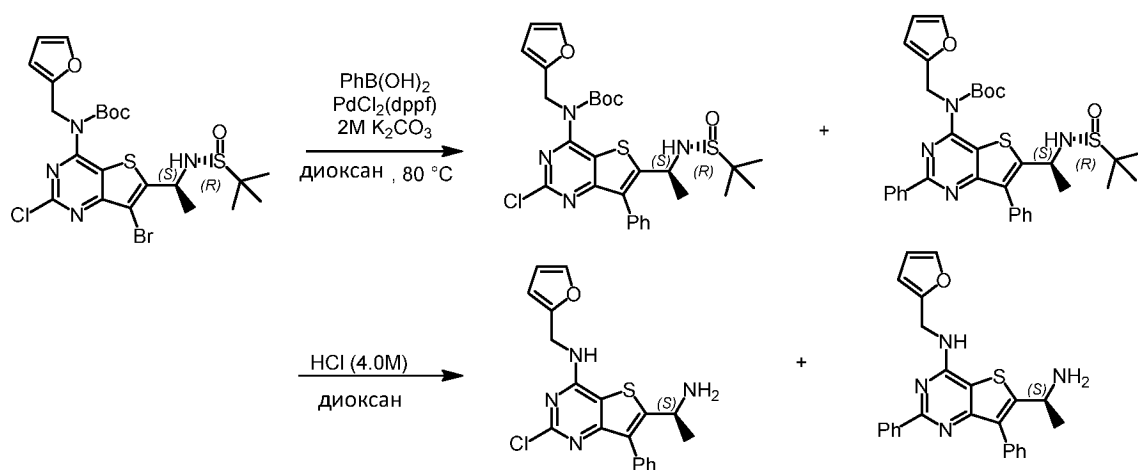
Соединение	Спектральные данные
47	MS m/z 323,3, 325,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,99 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,53 (br s, 3H), 7,61 (s, 1H), 6,42 (br dd, $J=3,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,93-5,10 (m, 1H), 4,69 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).
48	MS m/z 337,3, 339,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,46 (s, 1H), 6,38 (br s, 2H), 4,74-4,85 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 1H), 1,92-2,12 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
49	MS m/z 337,3, 339,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,45 (s, 1H), 6,37 (br d, $J=3,7$ Гц, 2H), 4,74-4,85 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 1H), 1,92-2,12 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
94	MS m/z 323,3, 325,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,99 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,53 (br s, 3H), 7,61 (s, 1H), 6,42 (br dd, $J=3,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,85-5,08 (m, 1H), 4,69 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 25 (Соединение 58 и 61)

6-[(1*S*)-1-Аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

и

5 6-[(1*S*)-1-Аминоэтил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-2,7-дифенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: *трет*-Бутил (6-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-хлор-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат и *трет*-бутил (6-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2,7-дифенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

Смесь *трет*-бутил (7-бром-6-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (55 мг, 0,093 ммоль, 1,0 экв.), полученного согласно методике из примера 24, комплекса 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия дихлорид дихлорметан (3,8 мг, 0,005 ммоль, 0,05 экв.), фенилбороновой кислоты (13 мг, 0,1 ммоль, 1,1 экв.), 1,4-диоксана (0,8 мл), и водного раствора карбоната калия (2,0 М в воде, 0,14 мл, 3,0 экв.) нагревали при 75 °С в течение 3 ч. После охлаждения, смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl, затем разбавляли EtOAc. Объединенные органические фазы сушили и

концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением смеси двух промежуточных соединений, *трет*-бутил (6-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-

бутилсульфинил)амино)этил)-2-хлор-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (MS *m/z* 611,5, 613,5 [M+Na]⁺) и *трет*-бутил (6-((*S*)-1-(((*R*)-*трет*-

бутилсульфинил)амино)этил)-2,7-дифенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (MS *m/z* 631,6 [M+H]⁺), которые использовали на следующей

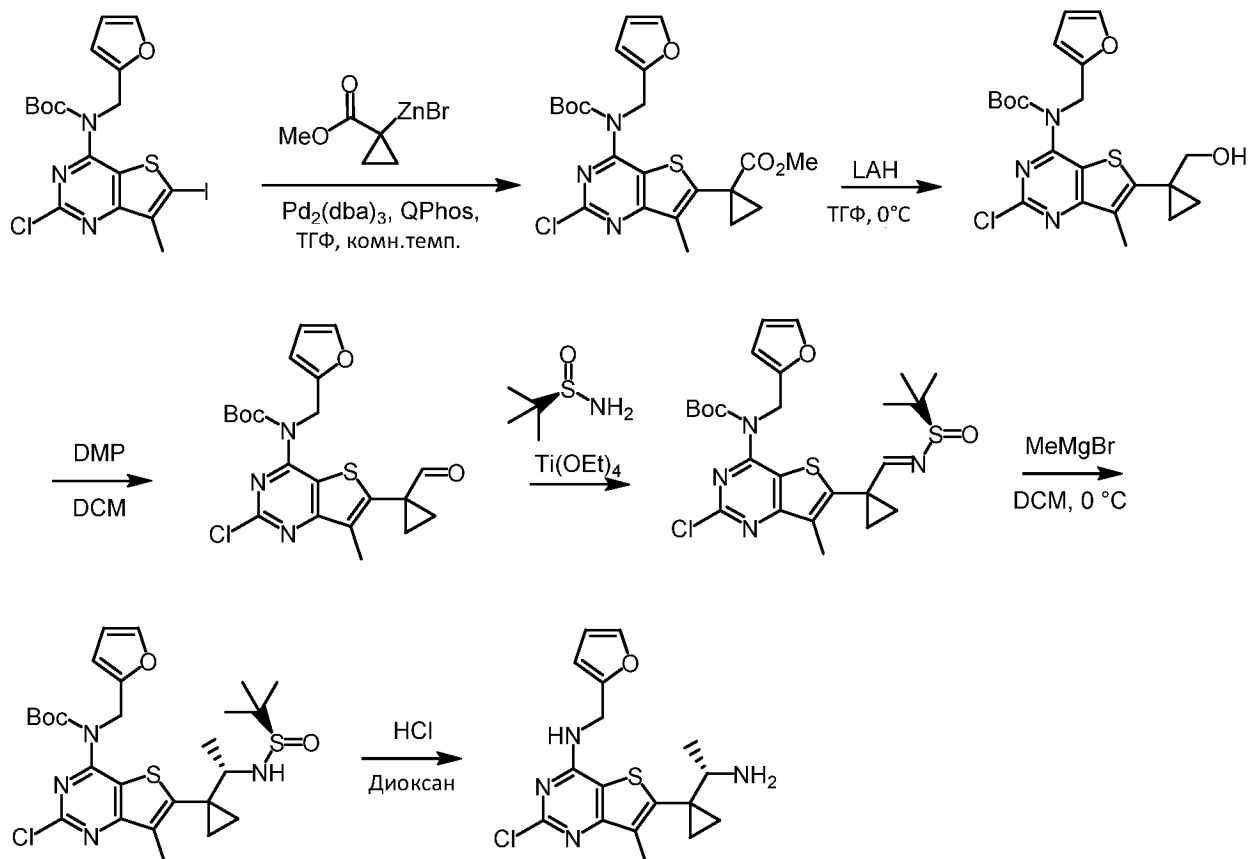
стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (*S*)-6-(1-Аминоэтил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и (*S*)-6-(1-аминоэтил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

- 5 Смесь продуктов стадии 1 перемешивали в растворе HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего удаляли летучие органические вещества. Неочищенное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ, проводя элюирование посредством 5-50% ACN в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением (*S*)-6-(1-аминоэтил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (10 мг, выход 28% за две стадии) и (*S*)-6-(1-аминоэтил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (7 мг, выход 18% за две
- 10 стадии) соответственно. (*S*)-6-(1-аминоэтил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (соль муравьиной кислоты): MS m/z 385,4, 387,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,38 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 4H), 6,19-6,30 (m, 2H), 4,64-4,69 (m, 2H), 4,58-4,63 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); 3 NHs не
- 15 наблюдалось. (*S*)-6-(1-аминоэтил)-2-хлор-*N*-(фуран-2-илметил)-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (соль муравьиной кислоты): MS m/z 427,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,44 (s, 1H), 8,26 (dd, $J=6,6, 3,2$ Гц, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 6,26 (bs, 2H), 4,81-4,85 (m, 2H), 4,62 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); 3 NHs не наблюдалось.
- 20

Пример 26 (Соединение 121)

6-[(S)-(1-(1-Аминоэтил)циклопропил)]-2-хлор-N-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1: Метил 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил N-(2-хлор-6-йод-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-(2-фурилметил)карбамата (70 мг, 0,1384 ммоль, 1,0 экв., полученного согласно методике из примера 20, стадия 1), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (8 мг, 0,009 ммоль), и 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (8 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли бром-(1-метоксикарбонилциклопропил)цинк (1 мл, 0,4 ммоль, 0,4 моль/л) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали в течение 1 ч, затем гасили посредством NH_4Cl (насыщ. водн.). Реакционную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением метил 1-[4-[трет-бутоксикарбонил(2-фурилметил)амино]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (40 мг, выход 60%) в

виде прозрачного масла. MS m/z 478,3, 480,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7,29 (s, 1H), 6,28-6,33 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,39-1,44 (m, 2H).

Стадия 2: трет-Бутил (2-хлор-6-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору метил 1-[4-[трет-бутоксикарбонил(2-фурилметил)амино]-2-хлор-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (600 мг, 1,255 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл), охлажденного до 0 °С, по каплям добавляли $LiAlH_4$ (2,0 М в ТГФ, 1 мл, 2 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания СВЭЖХ показала полное превращение в продукт через 5 минут. Гасили посредством NH_4Cl (насыщ. водн.) и разбавляли EtOAc. Органические слои промывали водой и соевым раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-60% EtOAc в гексане с получением трет-бутил N-[2-хлор-6-[1-

(гидроксиметил)циклопропил]-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]-N-(2-фурилметил)карбамата (400 мг, 71% выход) в виде прозрачного масла. MS m/z 450,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 7,29 (s, 1H), 6,28-6,32 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,08-1,14 (m, 4H); 1 OH не наблюдался.

Стадия 3: трет-Бутил (2-хлор-6-(1-формилциклопропил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору трет-бутил N-[2-хлор-6-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]-N-(2-фурилметил)карбамата (400 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (6 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десс-Мартина (560 мг, 1,3 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали посредством $NaHCO_3$ (насыщ. водн.). Объединенные органические слои сушили над $NaSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-40% EtOAc в гексане с получением трет-бутил N-[2-хлор-6-(1-формилциклопропил)-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]-N-(2-фурилметил)карбамата (340 мг, 85% выход) в виде прозрачного масла. MS m/z 448,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 9,17 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,28-6,35 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 4: трет-Бутил (R,E)-(6-(1-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)циклопропил)-

2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору трет-бутил N-[2-хлор-6-(1-формилциклопропил)-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]-N-(2-фурилметил)карбамата (100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (42 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (2 мл) при

5 комнатной температуре добавляли титана (IV) этоксид (0,1 мл, 0,5 ммоль, 2,5 экв.).

После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч, реакцию гасили водой (1 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование посредством 0-50% EtOAc в гексане с получением трет-бутил (R,E)-(6-(1-((трет-

10 бутилсульфинил)имино)метил)циклопропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (110 мг, 82% выход) в виде прозрачного масла. MS m/z 573,2, 575,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (хлороформ-d) δ : 9,10 (s, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 6,17-6,27 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,54-1,70 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

Стадия 5: трет-Бутил (6-(1-((S)-1-(((R)-трет-

15 бутилсульфинил)амино)этил)циклопропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамат

К раствору трет-бутил (R,E)-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)циклопропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (122 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл),

20 охлажденному до 0 °C, добавляли метилмагния бромид (0,1 мл, 3,0 М в диэтиловом эфире, 1,5 экв.). После перемешивания при 0 °C в течение 1 ч, реакцию гасили NH_4Cl (насыщ. водн.) и разбавляли EtOAc. Органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (6-(1-((S)-1-(((R)-трет-

25 бутилсульфинил)амино)этил)циклопропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (82 мг, 65% выход) в виде прозрачного масла.

Применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 589,2, 591,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 6: 6-[(S)-(1-(1-Аминоэтил)циклопропил)]-2-хлор-N-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

30 Смесь трет-бутил (6-(1-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)циклопропил)-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)(фуран-2-илметил)карбамата (82 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (4 М в диоксане) (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с 5-40% CH_3CN в воде,

содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с получением (*S*)-6-(1-(1-аминоэтил)циклопропил)-2-хлор-N-(фуран-2-илметил)-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (46 мг, 80%) в виде соли муравьиной кислоты. MS *m/z* 363,2, 365,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,41-8,49 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,18-6,32 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,30 (s, 3H) 1,16 (br d, J=6,4 Гц, 3H), 1,14-0,99 (br m, 4H); 3 NHs не наблюдалось.

Указанное ниже соединение было получено в соответствии с методикой Примера 26 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Соединение	Спектральные данные
122	MS <i>m/z</i> 389,3, 391,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,38-8,54 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,17-6,30 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,07-1,14 (m, 1H), 1,02-1,07 (m, 1H), 0,96-1,02 (m, 1H), 0,88-0,95 (m, 1H), 0,65-0,74 (m, 1H), 0,52-0,60 (m, 1H), 0,39-0,48 (m, 1H), 0,31-0,39 (m, 1H), 0,13-0,20 (m, 1H); 3 NHs не наблюдалось

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Следующие биологические примеры *in vitro* демонстрируют пригодность соединений согласно настоящему описанию для лечения семейной дизавтономии.

Чтобы описать более подробно и помочь в понимании настоящего описания, предложены следующие неограничивающие биологические примеры для более полной иллюстрации объема описания, и их не следует толковать как конкретным образом ограничивающие его объем. Такие вариации настоящего описания, которые могут быть известны на данный момент или разработаны позже, которые будут находиться в пределах компетенции специалиста в данной области техники, считаются подпадающими под объем настоящего описания и заявленным ниже.

Пример 1

Анализ ИКВКАР-HTRF

Анализ применяли для количественного определения концентрации белка 1 комплекса элонгатора (ELP1, также называемого ИКВКАР) в клеточных лизатах с использованием технологии HTRF® (гомогенная флуоресценция с временным разрешением). ИКВКАР детектируют в сэндвич-анализе HTRF с использованием антитела к ИКАР, меченного донором, и антитела к ИКАР, меченного акцептором.

Материалы	Источник
Фибробласты, полученные у пациента с FD	GM04589 (Coriell Institute)
DMEM	Invitrogen каталожный номер 11960-044
LB4 (4X) буфер для лизиса	Cisbio
Коктейль с ингибиторами протеазы	Roche каталожный номер 11836145001
Анти ИКАР-K(9+8) 50X	Cisbio
Anti ИКАР-d2 50X	Cisbio
ИКАР буфер для детектирования	Cisbio
EnVision считыватель планшетов	Perkin Elmer модель № 2103

ПРОТОКОЛ

- Клетки размораживали и инкубировали в DMEM-10% FBS в течение 72 часов. Клетки обрабатывали трипсином, подсчитывали и ресуспендировали до концентрации 50000 клеток/мл в DMEM-10% FBS. Аликвоту клеточных суспензий объемом 199 мкл
- 5 высевали из расчета 10000 клеток на лунку в 96-луночный микротитровальный планшет и инкубировали в течение 3-5 часов. Для обеспечения контрольного сигнала три лунки не содержали клеток и служили в качестве холостых контрольных лунок. Тестируемые соединения серийно разводили в 3,16 раза в 100% ДМСО для получения кривой концентрации из 7 точек. Аликвоту 1 мкл 200х раствора соединения
- 10 переносили в лунки, содержащие клетки, и клетки инкубировали в течение 48 часов в инкубаторе для клеточных культур (37°C, 5% CO₂, относительная влажность 100%). Образцы в трех экземплярах были получены для каждой концентрации соединения. Через 48 часов супернатант удаляли из клеток, и к клеткам добавляли 50 мкл буфера для лизиса 1x LB4, содержащего ингибиторы протеаз, и инкубировали при
- 15 встряхивании при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем аликвоту 36 мкл данного лизата переносили в 384-луночный планшет, содержащий 4 мкл раствора антител (разведение 1:50 анти-ИКАР d2 и анти-ИКАР K(9+8) в буфере для детектирования). Затем 384-луночный планшет центрифугировали в течение 1 минуты, чтобы поместить растворы на дно планшета, и инкубировали в течение ночи при 4 °C.
- 20 Флуоресценцию для каждой лунки планшета при 665 нм и 620 нм измеряли на считывающем устройстве для планшетов EnVision (Perkin Elmer). ΔF для каждого образца рассчитывали следующим образом:

$$\Delta F = \frac{(\text{Сигнал} - \text{Холостой}) \times 100}{\text{Холостой}}$$

где «Сигнал» представляет собой нормализованную флуоресценцию для каждой лунки с образцом, а «Холостой» представляет собой среднюю нормализованную среднюю флуоресценцию для холостых контрольных лунок.

5 Максимальное кратное увеличение (MFI) содержания белка ИКВКАР для соединений формулы (I) или его формы относительно контроля носителя представлено в таблице 1. MFI рассчитывали путем деления значения ΔF для каждой лунки образца на ΔF образца для контрольных лунок с носителем.

MFI $\leq 1,9$ обозначается одной звездочкой (*), от $> 1,9$ до $\leq 2,9$ обозначается двумя звездочками (**), от $> 2,9$ до $\leq 3,9$ обозначается тремя звездочками (***), от $> 3,9$ до $\leq 4,9$ обозначается четырьмя звездочками (****), и $> 4,9$ обозначается пятью звездочками (*****).

15 EC_{2x} для экспрессии белка ИКВКАР, полученная из кривой концентрации из 7 точек, построенной для каждого тестируемого соединения в соответствии с протоколом в биологическом примере 1, также представлен в таблице 1. Термин « EC_{2x} для экспрессии белка ИКВКАР» определяется как концентрация тестируемого соединения, которое эффективно продуцирует в два раза больше белка ИКВКАР в клетке пациента с FD по сравнению с количеством, продуцируемым контрольным носителем ДМСО.

20 $EC_{2x} > 1$ мкМ обозначается одной звездочкой (*), от $> 0,5$ мкМ до ≤ 1 мкМ обозначается двумя звездочками (**), от $> 0,02$ мкМ до $\leq 0,5$ мкМ обозначается тремя звездочками (***), от $> 0,005$ мкМ до $\leq 0,02$ мкМ обозначается четырьмя звездочками (****), и $\leq 0,005$ мкМ обозначается пятью звездочками (*****).

Таблица 1

Соед	MFI	EC_{2x}
1	****	*
2	***	*
3	****	****
4	****	****
5	***	***
6	***	***
7	*	**
8	***	***

Соед	MFI	EC_{2x}
51	*****	*****
52	**	*
53	*****	*****
54	*****	*****
55	***	***
56	*****	*****
57	***	***
58	*	*

Соед	MFI	EC _{2x}
9	*****	****
10	*****	***
11	*****	***
12	*****	*****
13	*****	*****
14	*****	****
15	*****	****
16	***	***
17	*	*
18	*****	***
19	*****	*****
20	**	*
21	*****	****
22	*****	*****
23	*****	***
24	***	***
25	*	*
26	*****	***
27	***	**
28	*****	*****
29	*****	*****
30	*****	***
31	***	***
32	*****	***
33	*****	****
34	*****	*****
35	*****	*****
36	*****	****
37	*****	*****
38	*****	*****
39	*****	***
40	*****	*****
41	**	***
42	*****	***
43	*****	***
44	*****	*****
45	*****	*****
46	*	*

Соед	MFI	EC _{2x}
59	****	***
60	***	***
61	*	*
62	*****	*****
63	*	*
64	*****	*****
65	*	*
66	*	*
67	*	*
68	*****	*****
69	*****	****
70	*****	***
71	*	*
72	***	***
73	**	***
74	*****	***
75	*****	***
76	*****	*****
77	*****	*****
78	***	***
79	*****	***
80	*****	***
81	*	*
82	*****	*****
83	*****	****
84	*****	***
85	***	***
86	*****	*****
87	*	*
88	*	*
89	*****	*****
90	*****	*****
91	*****	****
92	*****	*****
93	*****	****
94	*	*
95	***	*
96	**	*

Соед	MFI	EC _{2x}
47	***	***
48	**	***
49	*	*
50	*****	*****

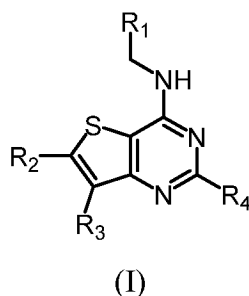
Соед	MFI	EC _{2x}
97	*****	*****
98	*****	*****
99	***	*****

Независимо от того, был ли документ, цитируемый в настоящей заявке специально и отдельно указан как включенный в качестве ссылки, все документы, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в настоящую заявку для любых и всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка
5 была полностью изложена в настоящем документе.

После полного описания объекта формулы изобретения специалистам в данной области техники будет понятно, что то же самое может быть выполнено в широком диапазоне эквивалентов, не влияя на объем объекта изобретения или конкретные аспекты, описанные в настоящем документе. Подразумевается, что прилагаемая
10 формула изобретения должна интерпретироваться как включающая все такие эквиваленты.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы (I):



5 или его форма, где

R₁ выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями;

10 R_{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, C₁-алкила, галоген-C₁-алкила, дейтеро-C₁-алкила и C₁-алкокси;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила,

15 причем в каждом случае C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и
причем в каждом случае C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил и гетероцикл необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию;

20 R_{2a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, оксо, C₁-алкила, галоген-C₁-алкила, дейтеро-C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, C₁-алкокси, галоген-C₁-алкокси, карбоксила, амино, C₁-алкил-амино, галоген-C₁-алкил-амино, дейтеро-C₁-алкил-амино, (C₁-алкил)₂-амино, C₃₋₁₀-циклоалкил-амино, арил-амино, гетероцикл-амино, гетероарил-амино, C₁-алкил-тио, C₁-алкил-сульфонила, C₃₋₁₀-циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила,

25 причем в каждом случае C₃₋₁₀-циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a'} заместителями;

30 R_{2a'} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, оксо, C₁-алкила, галоген-C₁-алкила, дейтеро-C₁-алкила и C₁-алкокси;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, амино, C_{1-6} -алкил-амино, $(C_{1-6}$ -алкил) $_2$ -амино, C_{3-10} -циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила,

причем в каждом случае C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{3a} заместителями;

R_{3a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -алкокси; и

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, карбамоила, C_{3-10} -циклоалкила, арила и гетероциклила;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

2. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

3. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R_1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фуранила, тиафенила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, изоксазолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, тетразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, бензофуранила и хинолинила, причем гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

4. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R_1 представляет собой гетероарил, выбранный группы, состоящей из фуранила, тиафенила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 1,2-тиазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{1a} заместителями.

5. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R_{1a} выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} -алкила.

6. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила и гетероциклила, причем в каждом случае C₁₋₆алкил и гетероциклил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R_{2a} заместителями, и причем в каждом случае C₁₋₆алкил и гетероциклил необязательно содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) или (*S*) конфигурацию.
7. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R₂ представляет собой C₁₋₆алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила и пентила.
8. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R₂ представляет собой C₁₋₆алкил, причем C₁₋₆алкил содержит хиральный углерод, имеющий (*R*) конфигурацию.
9. Соединение по п. 1, *отличающееся тем, что* R₂ представляет собой C₁₋₆алкил, причем C₁₋₆алкил содержит хиральный углерод, имеющий (*S*) конфигурацию.
10. Соединение или его форма, выбранное из группы, состоящей из следующих:
 - 2-хлор-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*R*)-2-амино-3-метилбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*R*,3*S*)-2-амино-3-метилпентил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*R*)-2-амино-3,3-диметилбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 - 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-2,7-диметилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-этил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-циклопропил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 (2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино})-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-2-карбоксамид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-2-карбонитрил;
 (2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино})тиено[3,2-d]пиримидин-6-
 ил)пропан-1-ол;
 2-хлор-7-метил-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
N-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-(трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-
 (трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(4-метил-1,3-тиазол-2-
 ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(3-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(5-метил-1,3-тиазол-2-
 ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(5-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-бензил-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-7-
 метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-бром-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-(азетидин-3-ил)-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

7-бром-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

7-бром-2-хлор-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(2-фторфенил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(1*S*)-1-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-амино-4-фторбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

(4*S*)-4-[(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино})-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)метил]-1,3-оксазинан-2-он;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-7-метил-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино})тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол;

2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-(пирролидин-3-ил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-фенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(2-фторпиридин-3-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-2,7-дифенилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3,5-дифторпиридин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

(2*S*)-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ол;

6-(3-аминопропил)-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

(2*R*)-3-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпропан-1-ол;

6-[(2*R*)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(1*H*-имидазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*R*)-2-амино-3-метоксипропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-этил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

2-хлор-6-[(2*S*)-2-(циклобутиламино)пропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-[(2*S*)-2-(метиламино)пропил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

7-бром-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-карбонитрил;
 2-хлор-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-7-карбонитрил;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-2,7-дикарбонитрил;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-фенил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-(4-хлорфенил)-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(4-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(5-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 6-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-хлор-*N*-[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-хлор-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (3*S*)-3-амино-4-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)бутан-1-ол;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(5-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин, и
 (2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-7-метокси-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

11. Соединение по п. 1 или его форма, *отличающееся тем, что* указанное

5 соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-3-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1*H*-пиразол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-3-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1*H*-пиррол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-оксазол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-тиазол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1*H*-пиразол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-оксазол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(1*H*-имидазол-5-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1*H*-тетразол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1*H*-пиррол-3-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(*S*)-(1-(1-аминоэтил)циклопропил)]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(*S*)-(1-(амино(циклопропил)метил)циклопропил)]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-[(2*R*)-2-амино-2-циклопропилэтил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин, и
6-[(2*R*)-2-амино-2-циклопропилэтил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

12. Соединение или его форма, выбранное из группы, состоящей из следующих:

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*R*)-2-амино-3-метилбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*R*,3*S*)-2-амино-3-метилпентил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*R*)-2-амино-3,3-диметилбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(пиридин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-2,7-диметилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-этил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-циклопропил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;
2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидроклорид;

(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-4-{{(фуран-2-ил)метил}амино}-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-6-ил)пропан-1-ола дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-{{(фуран-2-ил)метил}амино}-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-2-карбоксамида трифторацетат;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-{{(фуран-2-ил)метил}амино}-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-2-карбонитрила трифторацетат;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-2-
 (трифторметил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(4-метил-1,3-тиазол-2-
 ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина трифторацетат;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(3-метилфуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(5-метил-1,3-тиазол-2-
 ил)метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиразин-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(5-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-*N*-бензил-2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амина
 дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-
 метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина трифторацетат;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-бром-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина трифторацетат;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина гидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-(азетидин-3-ил)-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-
 4-амина трифторацетат;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(2-фторфенил)метил]-7-метилтиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;
 6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-
 d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(1*S*)-1-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(1*R*)-1-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-амино-4-фторбутил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-2-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-7-метил-4-[(тиофен-2-ил)метил]амино)тиено[3,2-
d]пиримидин-6-ил)пропан-1-ола дигидрохлорид;

2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-(пирролидин-3-ил)тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин формиат;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-фенилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин формиат;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фторпиримидин-2-ил)метил]-7-
метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(2-фторпиримидин-3-ил)метил]-7-
метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(1*S*)-1-аминоэтил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-2,7-дифенилтиено[3,2-d]пиримидин-
4-амин формиат;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,2-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин формиат;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3,5-дифторпиримидин-4-ил)метил]-7-
метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-(4-
метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат;

6-(3-аминопропил)-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(3-фторпиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]тиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-
d]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*R*)-3-амино-2-метилпропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(1*H*-имидазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-тиазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1,3-оксазол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*R*)-2-амино-3-метоксипропил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-этил-*N*-[(фуран-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

2-хлор-6-[(2*S*)-2-(циклобутиламино)пропил]-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат;

2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метил-6-[(2*S*)-2-(метиламино)пропил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-7-бром-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-карбонитрила формиат;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-4-{[(тиофен-2-ил)метил]амино}тиено[3,2-*d*]пиримидин-2,7-дикарбонитрила гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-циклопропил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-фенил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-7-(4-хлорфенил)-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(пиримидин-4-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминобутил]-2-хлор-*N*-[(3-фтортиофен-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(4-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(5-фтор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

6-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид;

(3*S*)-3-амино-4-(2-хлор-4-{[(фуран-2-ил)метил]амино}-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)бутан-1-ола дигидрохлорид;

6-[(2*S*)-2-аминопропил]-2-хлор-*N*-[(5-фторпиримидин-4-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат, и
(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-7-метокси-4-[[тиофен-2-ил)метил]амино]тиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пропан-1-ол дигидрохлорид;

или его формы, причем форма соли соединения выбрана из группы, состоящей из ее гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

13. Соединение по п. 1 или его форма, *отличающееся тем, что* соль указанного
5 соединения выбрана из группы, состоящей из следующих:

6-[(*S*)-(1-(1-аминоэтил)циклопропил)]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат

6-[(*S*)-(1-(амино(циклопропил)метил)циклопропил)]-2-хлор-*N*-[(фуран-2-ил)метил]-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат

6-[(2*R*)-2-амино-2-циклопропилэтил]-7-бром-2-хлор-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид, и

6-[(2*R*)-2-амино-2-циклопропилэтил]-2-хлор-7-метил-*N*-[(тиофен-2-ил)метил]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин дигидрохлорид;

причем форма соли соединения выбрана из группы, состоящей из ее гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

14. Способ лечения семейной дизавтономии, включающий введение субъекту,
10 нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п. 1.
15. Способ лечения семейной дизавтономии, включающий введение субъекту,
нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.
10 или 12.
16. Способ лечения семейной дизавтономии, включающий введение субъекту,
15 нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.
11 или 13.
17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1, в смеси с
фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.
18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 10
20 или 12 в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 11 или 13 в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.
20. Соединение по п. 1 для применения в качестве лекарственного средства.
21. Соединение по любому из пп. 10 или 12 для применения в качестве
5 лекарственного средства.
22. Соединение по любому из пп. 11 или 13 для применения в качестве лекарственного средства.
23. Соединение по п. 1 для применения в лечении семейной дизавтономии.
24. Соединение по любому из пп. 10 или 12 для применения в лечении семейной
10 дизавтономии.
25. Соединение по любому из пп. 11 или 13 для применения в лечении семейной дизавтономии.