

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392610** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.21

(22) Дата подачи заявки
2022.03.17

(51) Int. Cl. *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(31) 63/162,711; 63/297,058

(32) 2021.03.18; 2022.01.06

(33) US

(86) PCT/US2022/020712

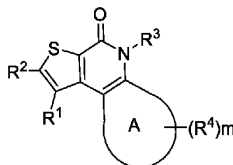
(87) WO 2022/197898 2022.09.22

(71) Заявитель:
ШРЕДИНГЕР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мондал Сайан, Тан Хайфын, Хуан
Сяньхай, Левинсон Адам Марк, Фрай
Ли, Бхат Сатеш, Бос Питер Харм,
Конст Зеф, Ганакота Фани, Гринвуд
Джереми Роберт (US)

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

(57) Заявка относится к соединениям формулы (I), как определено в данном документе, и их фармацевтически приемлемым солям. Данная заявка также описывает фармацевтическую композицию, содержащую соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, и способы использования соединений и композиций для ингибирования киназной активности, и для лечения ракового заболевания.



A1

202392610

202392610

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579250EA/019

ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данная заявка относится к трициклическим и другим полициклическим соединениям, полезным для лечения пролиферативных расстройств, таких как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Раковые заболевания характеризуются аберрантным ростом и пролиферацией клеток. Нестабильность генома является отличительной чертой раковых клеток, причем высокая частота мутаций и перестроек генома приводит к возникновению агрессивных и резистентных к терапии опухолей. См. Hanahan and Weinberg, Cell, 144, pp. 646-674 (2011) и McGranahan and Swanton, Cell 168, pp. 613-628 (2017). Нарушения регуляции репликации ДНК способствуют нестабильности генома и опухолеобразованию. Эукариотические клетки делятся в результате направленного, высокорегулируемого пошагового процесса, называемого клеточным циклом. Репликация ДНК является важной частью высокорегулируемого, пошагового клеточного цикла, и эта жесткая регуляция гарантирует, что репликация ДНК происходит только один раз во время S-фазы и с высокой точностью.

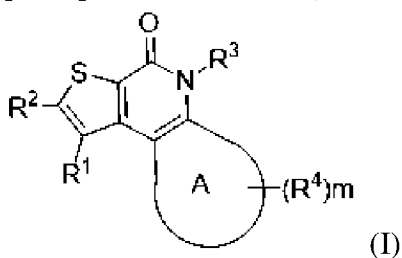
[0003] В поздней фазе G1-S киназа CDC7 (также называемая DDK) активируется путем связывания со своим регуляторным белком DBF4 (ASK у эукариот), который затем фосфорилирует нагруженные хроматином белки поддержания минихромосом (MCM) 2, 4 и 6 по множеству сайтов фосфорилирования для инициации синтеза ДНК. См. Jiang, et al., EMBO J., 18, pp. 5703-5713 (1999), Cho, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 103, pp. 11521-11526 (2006) и Masai, et al., J Biol Chem., 281, pp. 39249-39261 (2006). Киназа CDC7 играет важную роль в поддержании вилков репликации ДНК и в путях ответа на повреждение ДНК. См. Yamada, et al., Cell Cycle 13, pp. 1859-1866 (2014).

[0004] CDC7 представляет собой высококонсервативную серин/треониновую киназу от дрожжей до человека. Было показано, что нокдаун CDC7 приводит к клеточной гибели в раковых клетках, но не в нормальных клетках, в которых p53-зависимые пути вызывают арест клеточного цикла в фазе G1. Апоптотический ответ, индуцируемый в раковых клетках при истощении CDC7, опосредуется не p53, а p38 MAPK. См. Montagnoli, et al., Cancer Res., 64, pp. 7110-7116 (2004) и Im and Lee, J. Biol. Chem., 283, pp. 25171-25177 (2008). Кроме того, повышающая регуляция CDC7 коррелирует с плохим прогнозом при различных типах рака. См., например, Kulkarni, et al., Clin. Cancer Res., 15, pp. 2417-2425 (2009); Choschzick, et al., Hum. Pathol., 41, pp. 358-365 (2010); Datta, et al., EMBO Rep., 18, pp. 2030-2050 (2017); Cheng, et al., Cancer Lett., 337, 218-225 (2013).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящее время установлено, что некоторые конденсированные соединения являются ингибиторами киназы CDC7 и могут применяться для лечения таких заболеваний, как пролиферативные заболевания, например, раковые заболевания.

[0006] Соответственно, в данном документе представлено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , кольцо A и m имеют значения, указанные в данном документе.

[0007] В данном документе также представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0008] В данном документе также представлен способ ингибирования пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, включающий введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0009] В данном документе также представлен способ ингибирования активности киназы CDC7 *in vitro* или *in vivo*, включающий введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0010] В данном документе также представлен способ лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0011] В данном документе также представлен способ лечения CDC7-ассоциированного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0012] В данном документе также представлен способ лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе, субъекту, идентифицированному как имеющий рак, ассоциированный с CDC7.

[0013] В данном документе также представлен способ лечения ракового заболевания и/или ингибирования метастазирования, ассоциированного с конкретным раковым заболеванием у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0014] В данном документе также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении раковых заболеваний.

[0015] В данном документе также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении CDC7-ассоциированного заболевания или расстройства.

[0016] В данном документе также представлено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении раковых заболеваний и/или ингибировании метастазирования, ассоциированного с конкретным раковым заболеванием.

[0017] В данном документе также представлено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль для использования в ингибировании активности киназы CDC7.

[0018] В данном документе также представлено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении CDC7-ассоциированного заболевания или расстройства.

[0019] В данном документе также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения ракового заболевания и/или ингибирования метастазирования, ассоциированного с конкретным раковым заболеванием.

[0020] В данном документе также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для ингибирования активности киназы CDC7.

[0021] В данном документе также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения CDC7-ассоциированного заболевания или расстройства.

[0022] Также представлены способы лечения индивидуума с CDC7-ассоциированным раковым заболеванием, которые включают введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, до, во время или после введения другого противоракового препарата (препаратов) (например, первого ингибитора киназы CDC7 или другого ингибитора киназы).

[0023] В данном документе также представлен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0024] В данном документе также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, полученное по способу получения соединения, определенному в данном документе.

[0025] Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют значения, общеизвестные специалистам в области техники, к которой относится данное изобретение. Способы и материалы описаны в данном документе для использования в настоящем изобретении; другие пригодные способы и материалы, известные в данной области техники, также могут быть использованы. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не имеют ограничительного характера. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базах данных и другие источники информации, упоминаемые в данном документе, включены посредством ссылки в полном объеме. В случае противоречий описание настоящего изобретения, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

[0026] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут понятны из приведенного далее подробного описания и из формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0027] Термин «соединение», используемый в данном документе, подразумевает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопно обогащенные варианты изображенных структур. Соединения в данном документе идентифицируются по названию или структуре, поскольку подразумевается, что одна конкретная таутомерная форма включает другие таутомерные формы, если не указано иное.

[0028] Термин «таутомер», используемый в данном документе, относится к соединениям, структуры которых заметно различаются по расположению атомов, но которые существуют в легко и быстро устанавливаемом равновесии, и следует понимать, что соединения, представленные в данном документе, могут быть изображены в виде разных таутомеров, и когда соединения имеют таутомерные формы, предполагается, что все таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения, и названия соединений не исключают ни одного таутомера. Таутомерные формы можно проиллюстрировать следующим примером:



[0029] Следует понимать, что определенные соединения, представленные в данном документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии и потому могут быть получены и выделены в смеси изомеров, такой как рацемическая смесь, или в энантимерно чистой форме.

[0030] Термин «галоид» относится к одному из галогенов, входящих в группу 7 периодической системы элементов. В частности, данный термин относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительно, термин относится к фтору или хлору.

[0031] Термин «C1-C6-алкил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу, н-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу и н-гексилу. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

[0032] Термин «C1-C6-галоидалкил» относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае, например, фтором, хлором, бромом и йодом. Атом галогена может присутствовать в любом положении углеводородной цепи. Например, C1-C6-галоидалкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например, 1-хлорэтилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторэтилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу.

[0033] Термин «C1-C6-алкокси» относится к C1-C6-алкильной группе, которая присоединена к молекуле через кислород. Это определение включает фрагменты, в которых алкильная часть может быть линейной или разветвленной, такие как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и н-гексокси.

[0034] Используемый в данном документе термин «гидроксил» относится к радикалу -ОН.

[0035] Термин «C1-C6-гидроксиалкил» относится к углеводородной цепи, замещенной одним гидроксильным радикалом. Гидроксильный радикал может присутствовать в любом положении углеводородной цепи. Например, C1-C6-гидроксиалкил может относиться к гидроксиметилу, гидроксиэтилу, например, 1-гидроксиэтилу и 2-гидроксиэтилу, и 2-гидроксиизопропилу.

[0036] Используемый в данном документе термин «арил» относится к 6-10-членным полностью углеродным моно- или бициклическим ароматическим кольцевым системам. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил и нафтил.

[0037] Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к 5-10-членной моно- или бициклической группе, причем каждое кольцо в системе является ароматическим; при этом один или несколько атомов углерода в по меньшей мере одном кольце системы замещен(ы) гетероатомом, независимо выбранным из N, O и S. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридин, пиримидин, пиррол, имидазол и индол.

[0038] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной моно- или бициклической углеродной группе, имеющей от 3 до 10 кольцевых атомов; при этом бициклические системы включают конденсированные, спиро (необязательно называемые «спироциклоалкильными» группами) и мостиковые кольцевые системы. Конденсированные циклоалкильные группы

могут включать одно кольцо, которое является ароматическим, и другое кольцо, которое является насыщенным или частично насыщенным, такие как 1,2,3,4-тетрагидронафталин и 2,3-дигидро-1H-инден. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклогексил, спиро[2.3]гексил и бицикло[1.1.1]пентил. В качестве заместителя, например, алкильной группы, циклоалкильная группа может иметь общий атом углерода с алкильной цепью.

[0039] Термин «гетероциклил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным углеводородным моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, которые не являются полностью ароматическими, имея по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. Бициклические гетероциклильные группы включают конденсированные, спиро (необязательно называемые «спирогетероциклильными» группами) и мостиковые кольцевые системы. Конденсированные гетероциклильные группы могут содержать одно кольцо, которое является ароматическим, и другое кольцо, которое является насыщенным или частично насыщенным, такие как 5,6,7,8-тетрагидрохиолин и индолин. Гетероциклильная группа может быть обозначена как «3-10-членная гетероциклильная группа», которая представляет собой кольцевую систему, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов, по меньшей мере один из которых является гетероатомом. Например, могут присутствовать 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно, 1 или 2. Гетероциклильная группа может быть соединена с остальной частью молекулы через любой атом углерода или через гетероатом, такой как азот. Примеры гетероциклильных групп включают, без ограничений, пиперидинил, пиперазинил, морфолино, тетрагидропиранил, азетидинил, оксетанил и 2-азаспиро[3.3]гептанил. В качестве заместителя, например, на алкильной группе, гетероциклильная группа может иметь общий атом углерода с алкильной цепью.

[0040] Используемый в данном документе термин «геминальный» относится к замещающим атомам или группам, присоединенным к тому же атому в молекуле.

[0041] Используемый в данном документе термин «оксо» относится к группе «=O», присоединенной к атому углерода.

[0042] Используемый в данном документе символ  изображает точку присоединения атома или фрагмента к указанному атому или группе в остальной части молекулы.

[0043] Следует понимать, что кольцо A в соединениях формулы (I) не содержит двух соседних атомов кислорода или двух соседних атомов S.

[0044] Соединения формулы (I) включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы (I) также включают другие соли таких соединений, которые не являются обязательно фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть полезными как промежуточные соединения для получения и/или очистки соединений формулы (I) и/или для разделения энантиомеров соединений формулы (I).

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) включают соли трифторуксусной кислоты и хлористоводородные соли.

[0045] Дополнительно следует понимать, что соединения формулы (I) или их соли могут быть выделены в форме сольватов, и соответственно, что любой такой сольват включен в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы (I) и их соли могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п.

[0046] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) включают соединения Примеров 1-96 и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) находятся в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) находятся в форме соли (например, фармацевтически приемлемой соли).

[0047] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) включают их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) находятся в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) находятся в форме соли.

[0048] Термин «фармацевтически приемлемый» указывает, что соединение, или его соль или композиция, является химически и/или токсикологически совместимым с другими ингредиентами, составляющими композицию, и/или субъектом, которого им лечат.

[0049] Защитные группы могут быть временным заместителем, который защищает потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Выбор конкретной используемой защитной группы находится в компетенции специалиста в данной области техники. Выбор защитной группы может определяться рядом соображений, включая, без ограничений, защищаемую функциональную группу, другие функциональности, присутствующие в молекуле, реакционные условия на каждой стадии последовательности синтеза, другие защитные группы, присутствующие в молекуле, стойкость функциональной группы к условиям, требующимся для удаления защитной группы, и реакционные условия для термического разложения соединений, представленных в данном документе. Имеется обзор в области химии защитных групп (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

[0050] Защитная группа азота может быть любым временным заместителем, который защищает фрагмент амина от нежелательных химических превращений. Примеры фрагментов, образующихся при связывании таких защитных групп с амином, включают, без ограничений, аллиламин, бензиламин (например, бензиламин, *n*-метоксибензиламин, 2,4-диметоксибензиламин и третиламин), ацетиламид, трихлорацетиламид, трифторацетиламид, пент-4-енамид, фталимиды, карбаматы (например, метилкарбамат, *m*-бутилкарбамат, бензилкарбамат, аллилкарбаматы, 2,2,2-

трихлорэтилкарбамат и 9-флуоренилметилкарбамат), имины и сульфонамиды (например, бензолсульфонамид, *n*-толуолсульфонамид и *n*-нитробензолсульфонамид).

[0051] Защитная группа кислорода может быть любым временным заместителем, который защищает гидроксильный фрагмент от нежелательных химических превращений. Примеры фрагментов, образующихся при связывании таких защитных групп с гидроксилом, включают, без ограничений, сложные эфиры (например, ацетил, *m*-бутилкарбонил и бензоил), бензил (например, бензил, *p*-метоксибензил и 2,4-диметоксибензил, и тритил), карбонаты (например, метилкарбонат, аллилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат и бензилкарбонат), кетали и ацетали, и простые эфиры.

[0052] Соединения, представленные в данном документе, могут также содержать неприродные соотношения атомных изотопов одного или нескольких атомов, входящих в состав таких соединений. Это означает, что атом, в частности, когда он упоминается в связи с соединением согласно формуле (I), включает все изотопы и изотопные смеси этого атома, встречающиеся в природе или полученные синтетическим путем, с естественной распространенностью или в изотопно обогащенной форме. Например, при упоминании водорода, подразумевается, что это относится к ^1H , ^2H , ^3H или их смесям; при упоминании углерода, подразумевается, что это относится к ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C или их смесям; при упоминании азота, подразумевается, что это относится к ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N или их смесям; при упоминании кислорода, подразумевается, что это относится к ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O или их смесям; и при упоминании фтора, подразумевается, что это относится к ^{18}F , ^{19}F или их смесям; если не будет явным образом указано иное. Например, в дейтероалкильных и дейтероалкоксигруппах, где один или несколько атомов водорода конкретно заменены на дейтерий (^2H). Поскольку некоторые из вышеупомянутых изотопов являются радиоактивными, соединения, представленные в данном документе, будут поэтому также включать соединения с одним или несколькими изотопами одного или нескольких атомов, и их смесями, включая радиоактивные соединения, в которых один или несколько нерадиоактивных атомов были заменены одним из его радиоактивных обогащенных изотопов. Радиомеченые соединения полезны как терапевтические средства, например, противораковые терапевтические средства, исследовательские реагенты, например, аналитические реагенты и диагностические агенты, например, агенты для *in vivo* визуализации. Предусматривается, что все изотопные варианты соединений, представленных в данном документе, будь то радиоактивные или нет, входят в объем настоящего изобретения.

[0053] В иллюстративных целях, в данном документе представлены общие способы получения соединений, а также ключевые промежуточные соединения. Более подробное описание индивидуальных стадий реакций приведены в разделе Примеры ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что другие пути синтеза могут быть использованы для синтеза соединений по изобретению. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты представлены на схемах и описаны ниже, они могут быть легко замещены другими исходными материалами и реагентами для обеспечения различных

производных и/или реакционных условий. Кроме того, многие соединения, полученные описанными ниже способами, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционных химических методов, хорошо известных специалистам в данной области.

[0054] Способность тестируемых соединений выступать в качестве ингибиторов CDC7 может быть продемонстрирована с помощью биологических и вычислительных анализов, описанных в данном документе. Значения IC_{50} приведены в Таблицах 2 и 3.

[0055] Соединения формулы (I) (например, любой из формул от (I-A) до (I-P)) или их фармацевтически приемлемые соли пригодны для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить ингибитором киназы CDC7, таких как CDC7-ассоциированные раковые заболевания, включая гематологические раковые заболевания и солидные опухоли.

[0056] Используемые в данном документе термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, без ограничений, облегчение, в целом или частично, симптомов, ассоциированных с заболеванием или расстройством или состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е., не ухудшающееся) болезненное состояние, задержку или замедление прогрессирования болезни, ослабление или облегчение болезненного состояния (например, одного или нескольких симптомов заболевания), и ремиссию (будь то частичная или полная), будь то обнаруживаемые или необнаруживаемые. «Лечение» может также означать увеличенную выживаемость по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения лечения.

[0057] Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается и/или проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или профилактике.

[0058] В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта был выявлен или диагностирован рак с дисрегуляцией гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (CDC7-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США), анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет опухоль, положительную по дисрегуляции гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, как определено с помощью анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может быть субъектом с опухолью (опухолями), положительной по дисрегуляции гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например,

определенной как положительная с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). Субъект может быть субъектом, опухоли которого имеют дисрегуляцию гена CDC7, белка CDC7, или их экспрессии, или активности, или уровня (например, в случаях, когда опухоль будет определена как таковая с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта предполагается наличие CDC7-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет медицинскую карту, указывающую на наличие у субъекта опухоли с дисрегуляцией гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (и, необязательно, в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из представленных в данном документе композиций). В некоторых вариантах осуществления, субъект является педиатрическим субъектом. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта был выявлен или диагностирован рак, который, как установлено на основании гистологического исследования, связан с дисрегуляцией гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (CDC7-ассоциированный рак).

[0059] Термин «педиатрический субъект», используемый в данном документе, относится к субъекту в возрасте менее 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» может быть дополнительно разделен на различные субпопуляции, включающие: новорожденных (на протяжении первого месяца жизни после рождения); младенцев (от 1 месяца до 2 лет); детей (от 2 лет до 12 лет); подростков (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но не включая его)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах осуществления педиатрический субъект относится к возрасту от момента рождения на протяжении первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем двухлетнего возраста, от двухлетнего возраста до менее чем 12 лет или от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но не включая его). В некоторых вариантах осуществления, педиатрический субъект относится к возрасту от момента рождения на протяжении первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15 лет, или от 15 лет до менее чем 22 лет.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли пригодны для предотвращения заболеваний и расстройств, как определено в данном документе (например, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и раковые заболевания). Термин «предотвращение»,

используемый в данном документе, означает предупреждение начала, рецидива или распространения, в целом или частично, заболевания или состояния, как описано в данном документе, или его симптома.

[0061] Термин «CDC7-ассоциированный рак», используемый в данном документе, относится к раковым заболеваниям, ассоциированным с или имеющим дисрегуляцию гена CDC7, киназы CDC7 (также называемой в данном документе белком киназы CDC7), или экспрессии, или активности, или уровня любого (например, одного или нескольких) из них (например, любого из типов дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, домена киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, как описано в данном документе). Неограничивающие примеры CDC7-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, рак и желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника (СРК).

[0062] Термин «CDC7-ассоциированный рак», используемый в данном документе, относится к раковым заболеваниям, ассоциированным с или имеющим дисрегуляцию гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Неограничивающие примеры CDC7-ассоциированных раковых заболеваний описаны в данном документе.

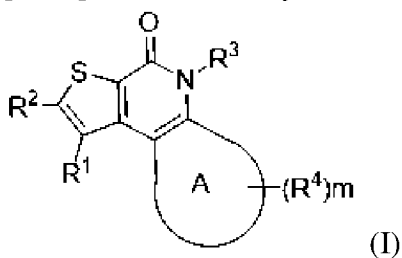
[0063] Фраза «дисрегуляция гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен киназы CDC7 и партнера слияния, мутации в гене CDC7, которая приводит к экспрессии белка CDC7, включающего делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком CDC7 дикого типа, мутации в гене CDC7, которая приводит к экспрессии белка CDC7 с одной или несколькими точечными мутациями по сравнению с белком CDC7 дикого типа, мутации в гене CDC7, которая приводит к экспрессии белка CDC7 со вставкой по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком CDC7 дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка CDC7 в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка CDC7 в клетке), альтернативному сплайсинговому варианту мРНК CDC7, который приводит к белку CDC7, имеющему делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке CDC7 по сравнению с белком CDC7 дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) киназы CDC7 дикого типа в клетке млекопитающего вследствие aberrантной клеточной сигнализации и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной сигнализации (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, дисрегуляция гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, могут быть мутацией в гене CDC7, который кодирует белок CDC7, являющийся конститутивно активным или обладающим повышенной активностью по сравнению с белком, кодируемым геном CDC7, не содержащим мутацию. В качестве дополнительного примера, повышенная

копийность гена CDC7 может приводить к сверхэкспрессии киназы CDC7. Например, дисрегуляция гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, могут быть результатом генной или хромосомной транслокации, приводящей к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть CDC7, включающую функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е., не являющегося CDC7). В некоторых примерах, дисрегуляция гена CDC7, белка CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них могут быть результатом генной транслокации одного гена CDC7 с другим геном, не являющимся CDC7.

[0064] Термин «дикий тип» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген CDC7 или мРНК CDC7) или белок (например, белок CDC7), которые присутствуют у субъекта, не имеющего CDC7-ассоциированного заболевания, например, CDC7-ассоциированного ракового заболевания (и, необязательно, также не имеющего повышенного риска развития CDC7-ассоциированного заболевания и/или предполагаемого наличия CDC7-ассоциированного заболевания), или присутствуют в клетке или ткани субъекта, не имеющего CDC7-ассоциированного заболевания, например, CDC7-ассоциированного ракового заболевания (и, необязательно, также не имеющего повышенного риска развития CDC7-ассоциированного заболевания и/или предполагаемого наличия CDC7-ассоциированного заболевания).

[0065] Термин «регуляторный орган» относится к государственному агентству, выдающему разрешения на медицинское использование фармацевтических средств в стране. Например, неограничивающим примером регуляторного органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

[0066] В данном документе предусматриваются соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 представляет собой водород или галоген;

R^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила; или 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила;

R^3 представляет собой водород или C1-C6-алкил;

кольцо A представляет собой C6-C10-циклоалкил или 6-10-членный гетероцикл;

каждый R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

C1-C6-алкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-галоидалкила, C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкила)-, -C(=O)C1-C6-алкила, C2-C6-алкинила, C3-C6-циклоалкила, -NR^AR^B и 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными галогенами; каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород или C1-C6-алкил; и

m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

[0067] В некоторых вариантах осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления m равен 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 4.

[0068] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

[0069] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 5-членную гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуридила, тиофенила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, фуразанила, оксадиазолила, тиадиазолила, оксатриазолила и тиатриазолила. В некоторых вариантах осуществления, 5-членный гетероарил R² представляет собой пиразолил или изотиазолил. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 4-пиразолил, 5-пиразолил или 5-изотиазолил.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 6-членную гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила. В некоторых вариантах осуществления, 6-членный гетероарил R² представляет собой пиридил, пиримидинил или пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления, 6-членный гетероарил R² представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 4-пиридил. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 4-пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой 4-пиридазинил.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, гетероарил R² замещен одним заместителем, выбранным из галогена и C1-C6-алкила. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил R² замещен одним заместителем, выбранным из фтора, хлора и метила. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил R² замещен двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6-алкила. В некоторых

вариантах осуществления, гетероарил R^2 замещен двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и метила.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, заместители на R^2 являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления, заместители на R^2 являются разными.

[0074] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил, такой как незамещенный пиразолил, изотиазолил, пиридил или пиридазинил.

[0075] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 5-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой морфолинил, пиперидинил или пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 4-морфолинил.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой C6-C10-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октанил.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой 6-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой пиперидинил.

[0078] В некоторых вариантах осуществления, один или два R^4 независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления, два R^4 представляют собой фтор.

[0079] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой гидроксил.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 независимо представляет собой C1-C6-алкил. В некоторых вариантах осуществления, один или два R^4 независимо представляют собой выбранный C1-C6-алкил. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ и $-C(CH_3)_3$.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 независимо представляет собой C1-C6-алкокси. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 независимо представляет собой метокси, этокси или изопропокси. В некоторых вариантах

осуществления, один R^4 представляет собой метокси, этокси или изопропокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой метокси.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил. В некоторых вариантах осуществления, один или два R^4 представляют собой независимо выбранные C1-C6-галоидалкилы. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 представляет собой $-\text{CHF}_2$. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{CHF}_2$. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{CF}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкил)-. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C1-C3-алкокси-(C1-C3-алкил)-. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 независимо представляет собой метокси-(C1-C6-алкил)-. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{C1-C6-алкил}$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C2-C6-алкинил. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой 1-пропинил.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой C3-C6-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой циклопентил.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A} и R^{B} представляет собой водород и другой из R^{A} и R^{B} представляет собой C1-C6-алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{A} и R^{B} оба представляют собой C1-C6-алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$.

[0089] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, замещенный 1 или 2 атомами фтора. В некоторых вариантах

осуществления, один R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, замещенный геминальными дифтор-группами.

[0090] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофурил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидрофурил, морфолинил или диоксанил; каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой пирролидинил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, 1 или 2 независимо выбранных галогена представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, 2 независимо выбранных галогена представляют собой геминальные дифтор-группы.

[0091] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, незамещенный 4-6-членный гетероцикл R^4 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофурил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидрофурил, морфолинил или диоксанил. В некоторых вариантах осуществления, один R^4 представляет собой незамещенный пирролидинил или незамещенный азетидинил.

[0092] В некоторых вариантах осуществления, один R^4 выбирают из группы,



[0093] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2, 3 или 4; и две из 2, 3 или 4 групп R^4 являются геминальными. В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; и обе (т.е., две) группы R^4 являются геминальными. В некоторых вариантах осуществления, m равен 3; и при этом две из трех групп R^4 являются геминальными. В некоторых вариантах осуществления, m равен 4; и при этом каждая пара групп R^4 является геминальной.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород.

[0095] В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой C1-C6-алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2 и каждый R^4 представляет собой фтор.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C2-C6-алкинил.

[0100] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C3-C6-циклоалкил.

[0101] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкил)-.

[0102] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; каждый R^4 представляет собой независимо выбранный C1-C6-алкил.

[0103] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил.

[0104] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкокси.

[0105] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой $-NR^A R^B$.

[0106] В некоторых вариантах осуществления, m равен 2; один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

[0107] В некоторых вариантах осуществления, m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[0108] В некоторых вариантах осуществления, m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[0109] В некоторых вариантах осуществления, m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой гидроксил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[0110] В некоторых вариантах осуществления, m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой гидроксил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкил)-.

[0111] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой незамещенный пиразолил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой незамещенный изотиазолил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой незамещенный изотиазолил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00126] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой циклогексил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00127] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой циклогексил; m равен 2 и каждый R^4 представляет собой фтор.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой циклогексил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой циклогексил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00130] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой циклогексил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00131] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октанил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октанил; m равен 2 и каждый R^4 представляет собой фтор.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октанил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октанил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октанил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00136] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой тетрагидропиранил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой тетрагидропиранил; m равен 2 и каждый R^4 представляет собой фтор.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой тетрагидропиранил; m равен 2; один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил.

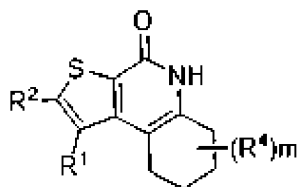
[00139] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой пиперидинил; m равен 3; один R^4 представляет собой гидроксил; один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и один R^4 представляет собой $-C(=O)C1-C6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления, когда кольцо А представляет собой пиперидинил, один R^4 присоединен к атому азота пиперидинила.

[00140] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой тетрагидропиранил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой тетрагидропиранил; m равен 4; два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, соединения формул (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), (I-L), (I-M), (I-N), (I-O) и (I-P), и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, R^1 , R^2 , R^4 и m имеют значения, описанные в связи с формулой (I), или его фармацевтически приемлемой солью.

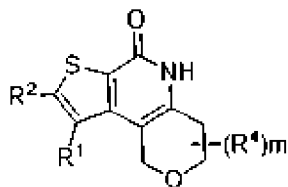
[00143] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



Формула (I-A)

или его фармацевтически приемлемую соль.

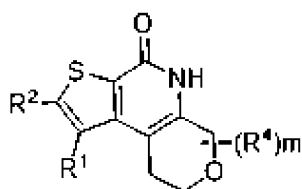
[00144] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-B):



Формула (I-B)

или его фармацевтически приемлемую соль.

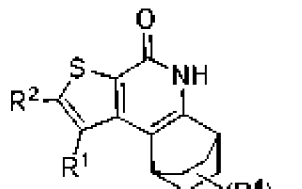
[00145] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-C):



Формула (I-C)

или его фармацевтически приемлемую соль.

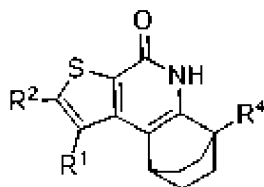
[00146] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-D):



Формула (I-D)

или его фармацевтически приемлемую соль.

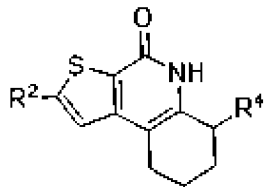
[00147] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-E):



Формула (I-E)

или его фармацевтически приемлемую соль.

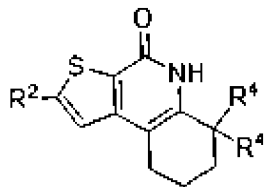
[00148] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-F):



Формула (I-F)

или его фармацевтически приемлемую соль.

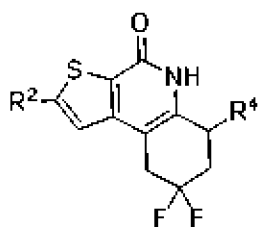
[00149] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-G):



Формула (I-G)

или его фармацевтически приемлемую соль.

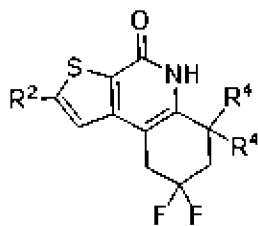
[00150] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-H):



Формула (I-H)

или его фармацевтически приемлемую соль.

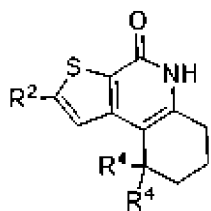
[00151] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-I):



Формула (I-I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

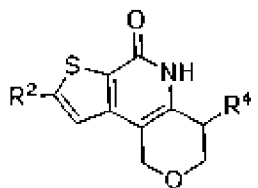
[00152] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-J):



Формула (I-J)

или его фармацевтически приемлемую соль.

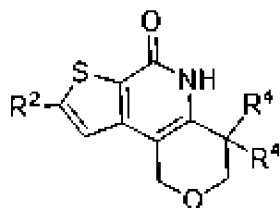
[00153] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-K):



Формула (I-K)

или его фармацевтически приемлемую соль.

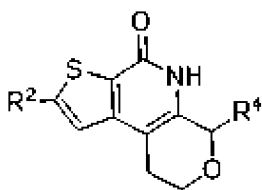
[00154] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-L):



Формула (I-L)

или его фармацевтически приемлемую соль.

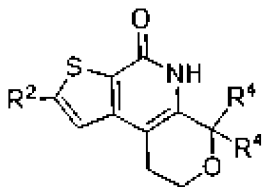
[00155] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-M):



Формула (I-M)

или его фармацевтически приемлемую соль.

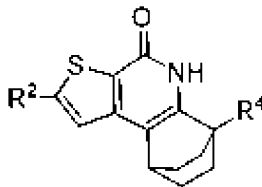
[00156] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-N):



Формула (I-N)

или его фармацевтически приемлемую соль.

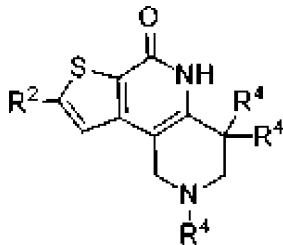
[00157] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-O):



Формула (I-O)

или его фармацевтически приемлемую соль.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-P):



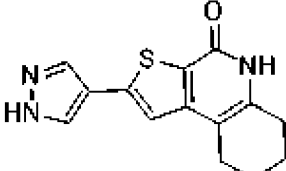
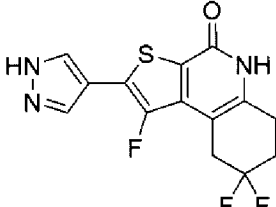
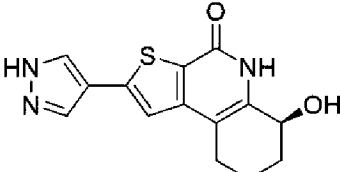
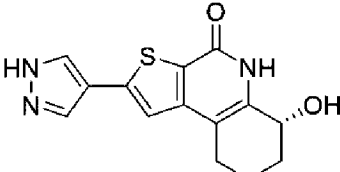
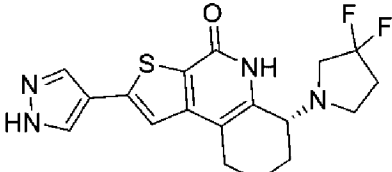
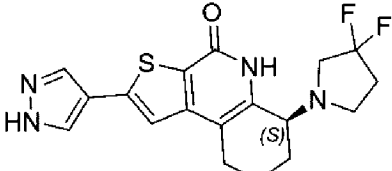
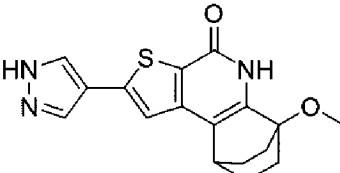
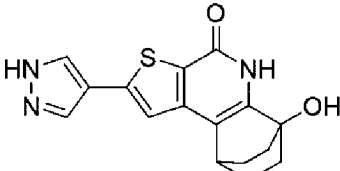
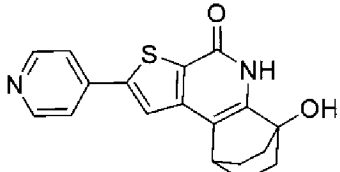
Формула (I-P)

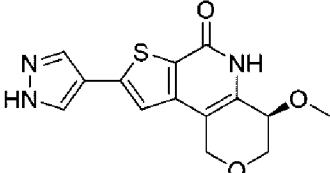
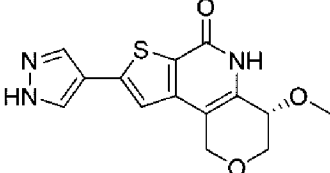
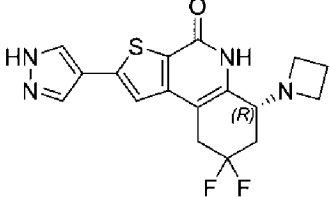
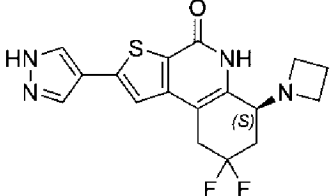
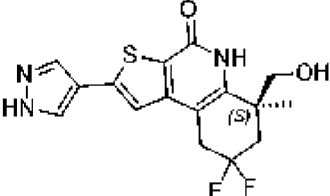
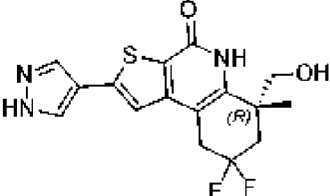
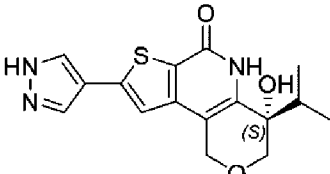
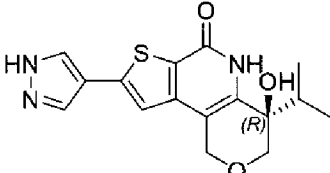
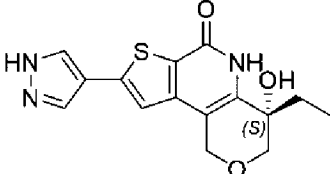
или его фармацевтически приемлемую соль.

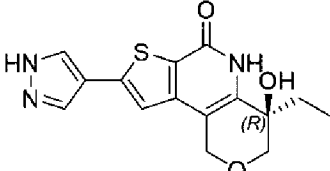
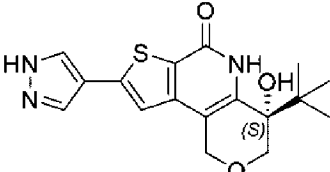
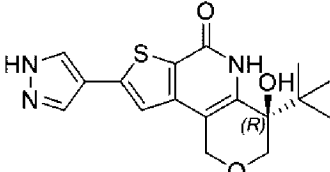
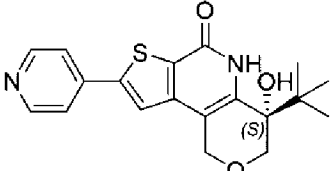
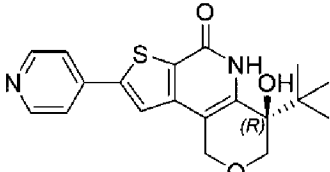
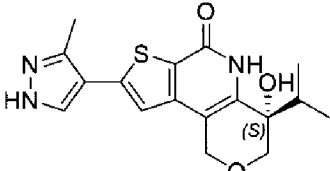
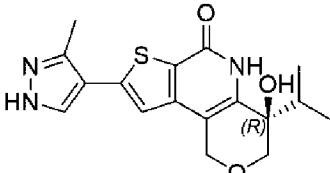
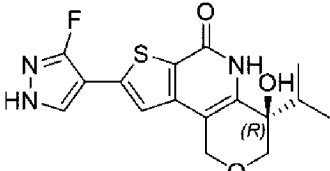
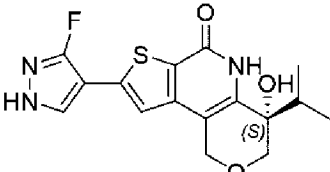
[00159] В Таблице 1 изображены соединения формулы (I). Если не указано иное, подразумевается, что вся стереохимия в Таблице 1 задана произвольно.

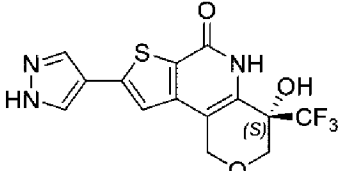
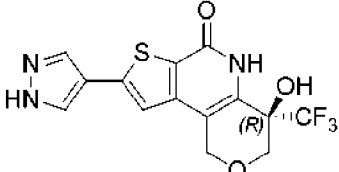
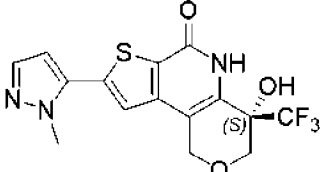
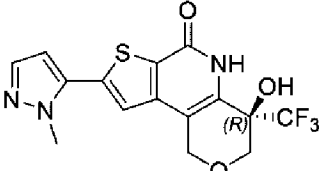
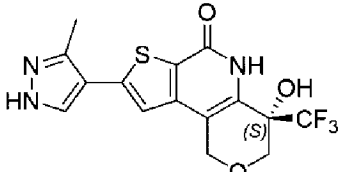
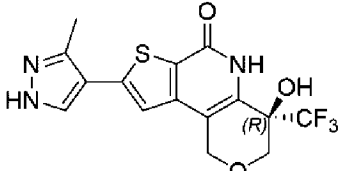
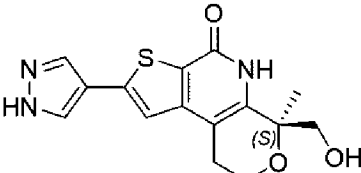
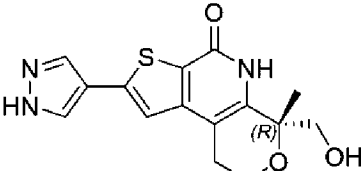
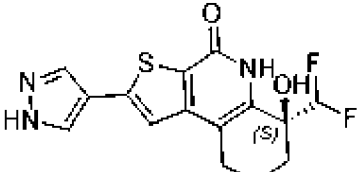
[00160] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, выбранное из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

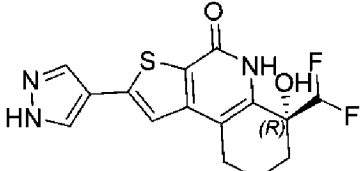
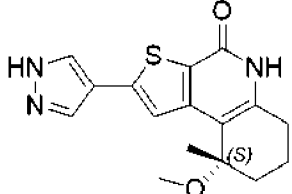
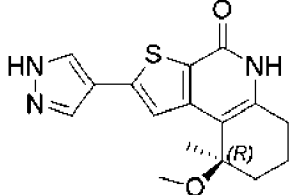
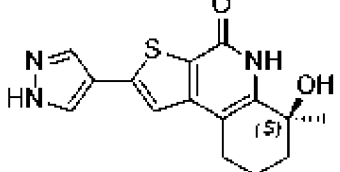
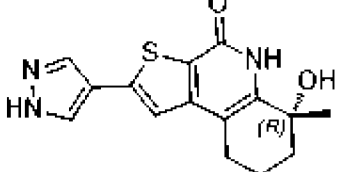
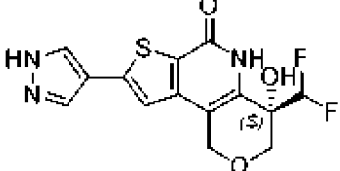
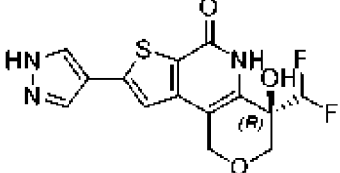
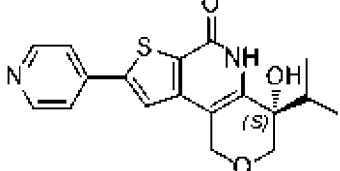
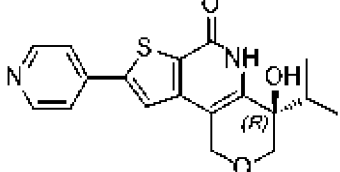
Таблица 1: Примеры соединений

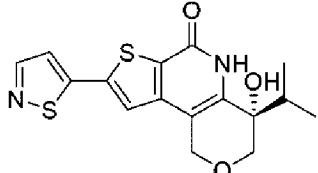
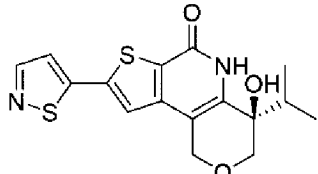
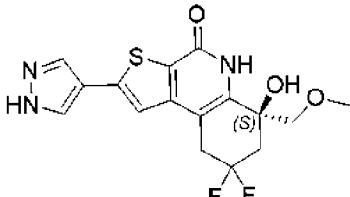
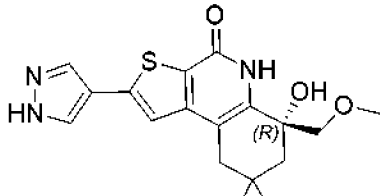
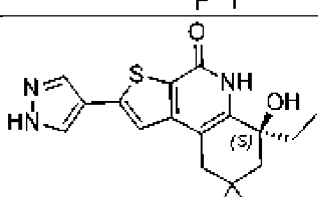
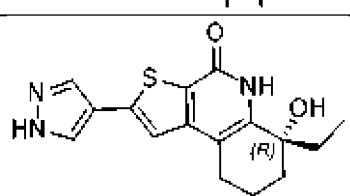
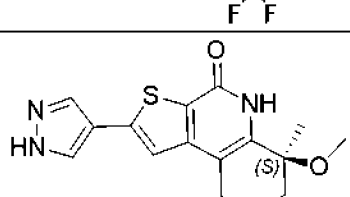
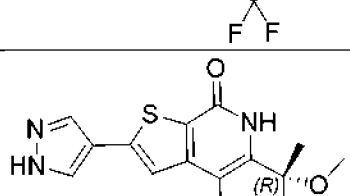
Соединение №	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

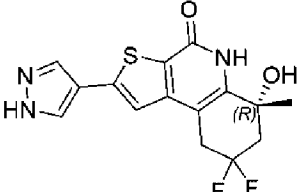
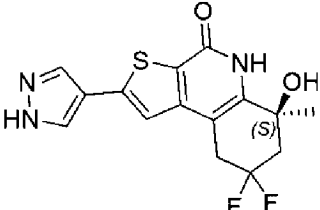
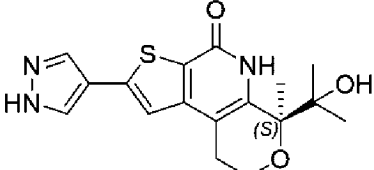
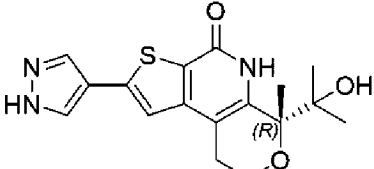
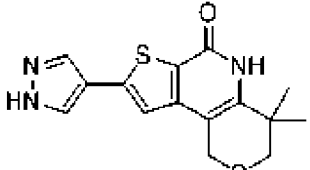
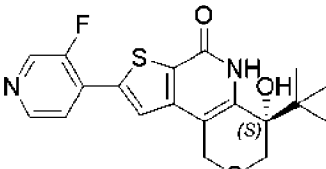
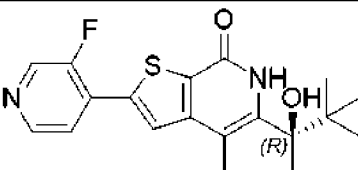
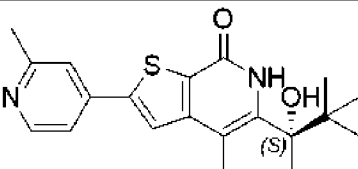
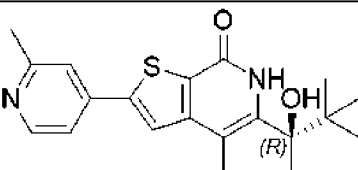
Соединение №	Структура
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

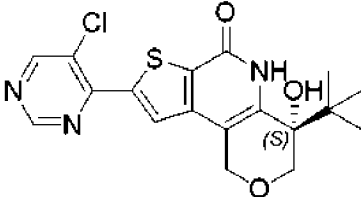
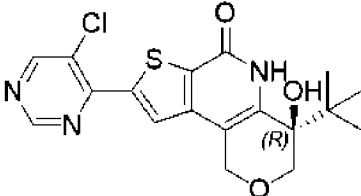
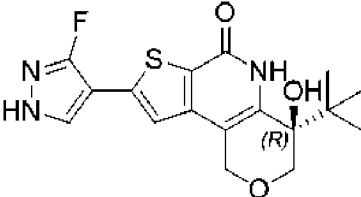
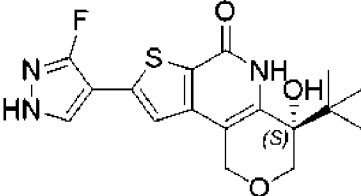
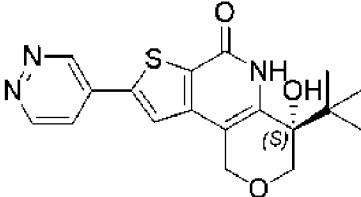
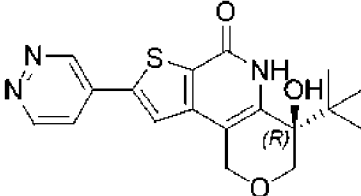
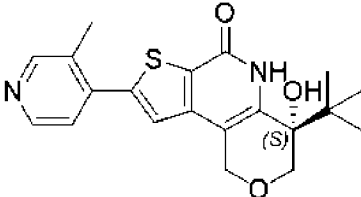
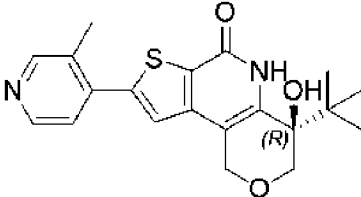
Соединение №	Структура
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

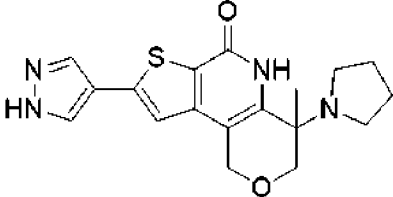
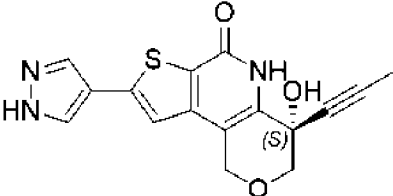
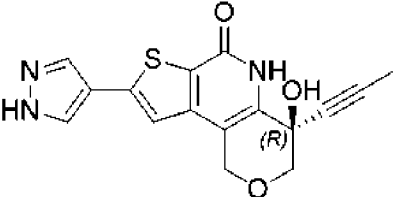
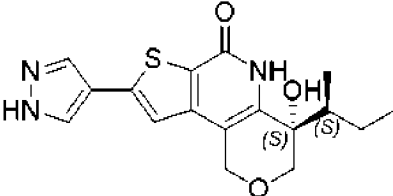
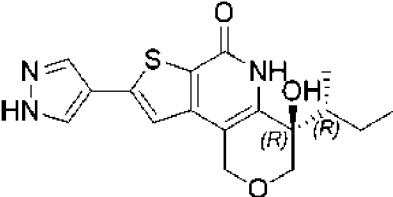
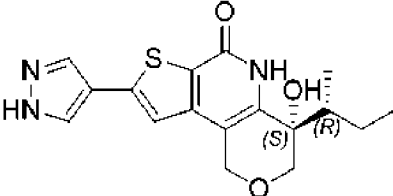
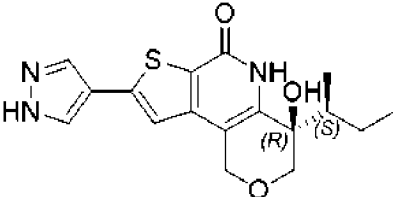
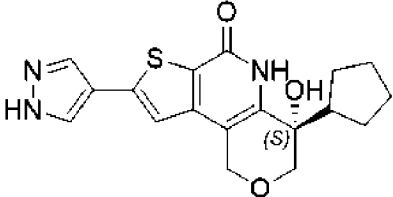
Соединение №	Структура
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

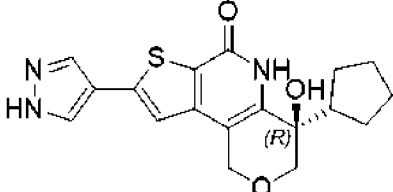
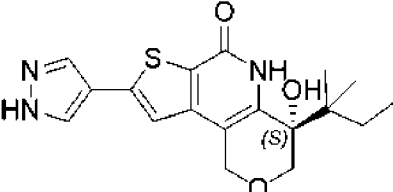
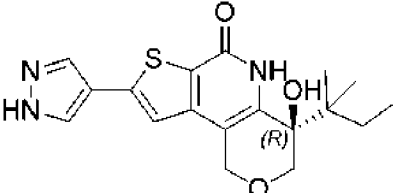
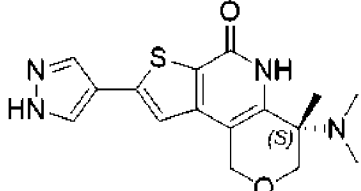
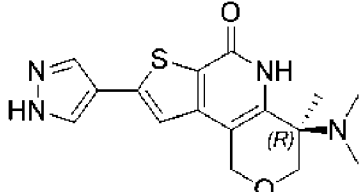
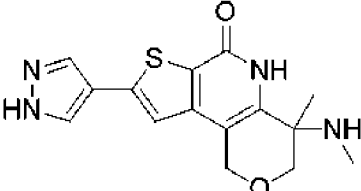
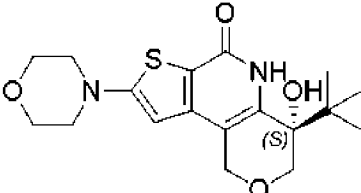
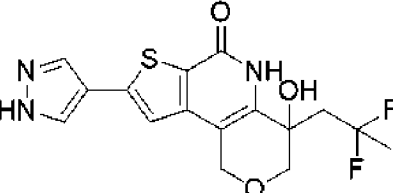
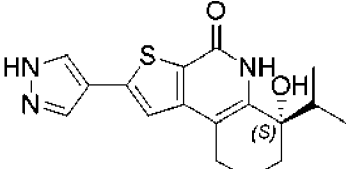
Соединение №	Структура
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

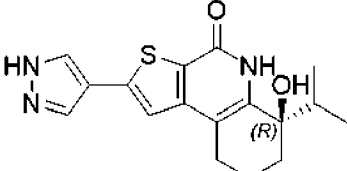
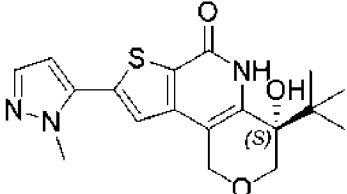
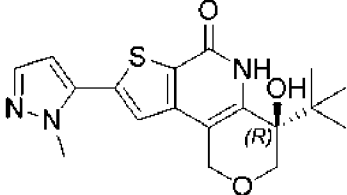
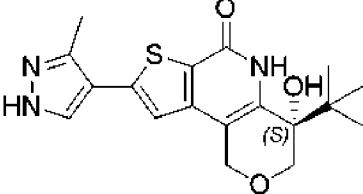
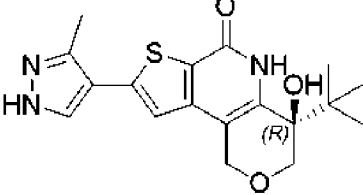
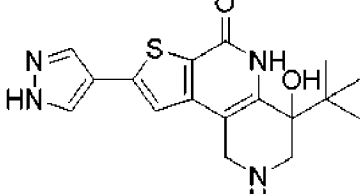
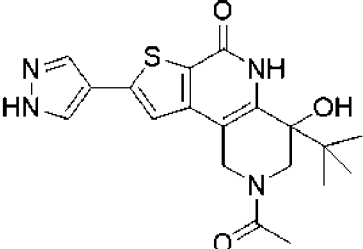
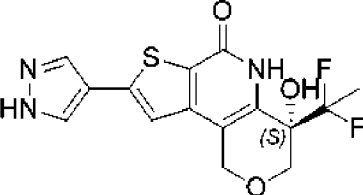
Соединение №	Структура
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

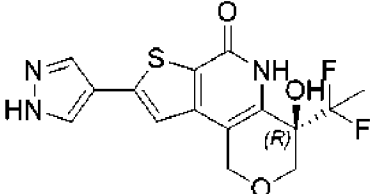
Соединение №	Структура
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

Соединение №	Структура
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

Соединение №	Структура
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

Соединение №	Структура
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

Соединение №	Структура
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

Соединение №	Структура
96	

Способы лечения

[00161] В данном документе предусматривается способ лечения ракового заболевания (например, CDC7-ассоциированного ракового заболевания) у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. Например, в данном документе представлены способы лечения CDC7-ассоциированного ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие а) выявление дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает один или несколько слитых белков.

[00162] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, раковое заболевание (например, CDC7-ассоциированный рак) представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, раковое заболевание (например, CDC7-ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, раковое заболевание (например, CDC7-ассоциированный рак) представляет собой рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы (например, спорадический медуллярный рак щитовидной железы или наследственный медуллярный рак щитовидной железы), дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования эндокринных желез, аденокарциному легкого, клеточную карциному бронхиол легкого, множественную эндокринную неоплазию типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидных желез, рак груди, рак молочной железы, карциному молочной железы, новообразование молочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионевроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластическую опухоль или рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном

документе, раковое заболевание (например, CDC7-ассоциированный рак) выбирают из группы: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), рака у подростков, аденокарциномы, рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, глиомы ствола мозга, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной карциномы неясной локализации, опухолей сердца, рака шейки матки, раковых заболеваний детского возраста, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронических миелопролиферативных новообразований, новообразований по локализации, новообразований, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, кожной Т-клеточной лимфомы, кожной ангиосаркомы, рака желчных протоков, протоковой карциномы *in situ*, эмбриональных опухолей, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, экстракраниальной герминогенной опухоли, экстрагонадальной герминогенной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков, рака глаза, рака фаллопиевой трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, рака желчного пузыря, рака желудка, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), герминогенно-клеточной опухоли, гестационной трофобластической болезни, глиомы, волосатоклеточной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, новообразований грудной клетки, новообразований головы и шеи, опухоли ЦНС, первичной опухоли ЦНС, рака сердца, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, внутриглазной меланомы, островковоклеточных опухолей, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши, рака почки, гистиоцитоза клеток Лангерганса, рака гортани, лейкоза, рака губ и полости рта, рака печени, рака легкого, лимфомы, макроглобулинемии, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, остеоканцеромы, меланомы, карциномы клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединного тракта, рака полости рта, синдромов множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, фунгоидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, новообразований по локализации, новообразований, миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных новообразований, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, новообразования легкого, легочного рака, легочных новообразований, новообразований дыхательных путей, бронхогенной карциномы, бронхиальных новообразований, рака ротовой полости, рака полости рта, рака губы, рака ротоглотки, остеосаркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, рака глотки, феохромоцитомы, рака гипофиза, плазмоклеточного новообразования,

плевропульмональной бластомы, связанного с беременностью рака молочной железы, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичного рака брюшины, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, новообразований толстой кишки, почечно-клеточного рака, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, опухолей Шпица, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи, рака желудка, Т-клеточной лимфомы, рака яичка, рака горла, тимомы и тимической карциномы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, первичной карциномы неизвестной локализации, уретрального рака, рака матки, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильмса.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак (например, гематологические раковые заболевания, представляющие собой CDC7-ассоциированные раковые заболевания) выбирают из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезни Ходжкина (также называемой лимфомой Ходжкина) и миеломы, например, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), хронического нейтрофильного лейкоза (ХНЛ), острого недифференцированного лейкоза (ОНдЛ), анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), пролимфоцитарного лейкоза (РМЛ), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ), Т-клеточного ОЛЛ взрослых, ОМЛ с трехлинейной миелодисплазией (ОМЛ/ТМД), лейкоза смешанного происхождения (МЛЛ), миелодиспластических синдромов (МДС), миелопролиферативных расстройств (МРД) и множественной миеломы (ММ). Дополнительные примеры гематологических раковых заболеваний включают миелопролиферативные расстройства (МРД), такие как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитопения (ЕТ) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак (например, гематологическое раковое заболевание, являющееся CDC7-ассоциированным раком) представляет собой ОМЛ или ХММЛ.

[00164] В некоторых вариантах осуществления, раковое заболевание (например, CDC7-ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидных опухолей, которые являются CDC7-ассоциированными раковыми заболеваниями) включают, например, рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы), рак легкого (например, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого), рак поджелудочной железы, протоковую карциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак простаты, почечно-клеточный рак, опухоли головы и шеи, нейробластому и меланому. См., например, *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173-186.

[00165] В некоторых вариантах осуществления, раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

[00166] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[00167] Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты также пригодны для лечения CDC7-ассоциированного рака.

[00168] Соответственно, в данном документе также представлен способ лечения субъекта с диагностированным или выявленным CDC7-ассоциированным раком, например, любым из примеров CDC7-ассоциированных раковых заболеваний, раскрытых в данном документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль выбирают из Примеров 1-96, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, вводимое субъекту, представляет собой соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), (I-L), (I-M), (I-N), (I-O) или (I-P), или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеназванного.

[00169] Дисрегуляция киназы CDC7, гена CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого (например, одного или нескольких) из них может способствовать онкогенезу. Например, слитый белок может иметь повышенную киназную активность по сравнению с белком CDC7 дикого типа, повышенная экспрессия (например, повышенные уровни) киназы CDC7 дикого типа в клетке млекопитающего может происходить вследствие aberrантной клеточной сигнализации и/или разрегулированной аутокринной/паракринной сигнализации (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой), сплайсинговые варианты мРНК CDC7 также могут приводить к дисрегуляции CDC7.

[00170] В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в данном документе, демонстрируют проникновение в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения способны пересекать гематоэнцефалический барьер и ингибировать киназу CDC7 в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в данном документе, способны пересекать гематоэнцефалический барьер в эффективном количестве. Например, лечение субъекта с раковым заболеванием (например, CDC7-ассоциированным

раковым заболеванием, таким как CDC7-ассоциированный рак головного мозга или ЦНС) может включать введение (например, пероральное введение) соединения субъекту. В некоторых таких вариантах осуществления, соединения, представленные в данном документе, пригодны для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, соединения могут быть использованы при лечении одной или нескольких глиом, таких как глиобластома (также известна как мультиформная глиобластома), астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы и смешанные глиомы, менингиомы, медуллобластомы, ганглиоглиомы, шванномы (неврилемомы) и краниофарингиомы (см., например, опухоли, перечисленные в Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)). В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее получал лечение другим противораковым препаратом, например, другим ингибитором CDC7 (например, соединением, которое не является соединением общей формулы (I)) или мультикиназным ингибитором. В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее получал лечение другим противораковым препаратом, например, другим ингибитором CDC7 (например, соединением, которое не является соединением формулы (I)) или мультикиназным ингибитором.

[00171] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов или применений, анализ, используемый для определения наличия у субъекта дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, экспрессии, активности или уровня любого из них, с использованием образца от субъекта может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ разрывов методом FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS (сортировка клеток с активированной флуоресценцией), нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в реальном времени). Как известно в данной области техники, анализы обычно проводятся, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В анализах могут использоваться другие известные в данной области методы выявления дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровней любого из них. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой биологический образец или биопсийный образец (например, залитый парафином биопсийный образец) от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой субъекта с подозрением на наличие CDC7-ассоциированного рака, субъекта, имеющего один или несколько симптомов CDC7-ассоциированного рака, и/или субъекта, имеющего повышенный риск развития CDC7-ассоциированного рака.

[00172] В некоторых вариантах осуществления дисрегуляция гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть определена с помощью жидкой биопсии (иначе называемой жидкостной биопсией или жидкофазной биопсией). Методы жидкостной биопсии могут быть использованы для определения общей опухолевой нагрузки и/или дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Жидкостная биопсия может быть выполнена на биологических образцах, относительно легко получаемых от субъекта (например, путем простого забора крови), и обычно является менее инвазивной, чем традиционные методы, используемые для выявления опухолевой нагрузки и/или дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления жидкостная биопсия может быть использована для выявления наличия дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них на более ранней стадии, чем при использовании традиционных методов. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец для использования в жидкостной биопсии может включать кровь, плазму, мочу, цереброспинальную жидкость, слюну, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, кистозную жидкость, стул, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, жидкостная биопсия может быть использована для выявления циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). В некоторых вариантах осуществления, жидкостная биопсия может быть использована для выявления внеклеточной ДНК. В некоторых вариантах осуществления, внеклеточная ДНК, обнаруженная с использованием жидкостной биопсии, представляет собой циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК), выделяемую из опухолевых клеток. Анализ цоДНК (например, с использованием чувствительных методик детектирования, таких как, без ограничений, секвенирование следующего поколения (ССП), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ) может быть использован для определения дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[00173] В некоторых вариантах осуществления цоДНК, полученная из одного гена, может быть обнаружена с помощью жидкостной биопсии. В некоторых вариантах осуществления цоДНК, полученная из множества генов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более, или любого промежуточного значения между этими числами), может быть обнаружена с помощью жидкостной биопсии. В некоторых вариантах осуществления, цоДНК, полученная из множества генов, может быть обнаружена с использованием любой из множества коммерчески доступных панелей для тестирования (например, коммерчески доступных панелей для тестирования, предназначенных для выявления дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них). Жидкостные биопсии могут быть использованы для выявления дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, включая, без

ограничений, точечные мутации или однонуклеотидные варианты (ОНВ), варианты копийности (CNV), генетические слияния (например, транслокации или перестройки), вставки, делеции или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, жидкостная биопсия может быть использована для выявления герминальной мутации. В некоторых вариантах осуществления, жидкостная биопсия может быть использована для выявления соматической мутации. В некоторых вариантах осуществления, жидкостная биопсия может быть использована для выявления первичной генетической мутации (например, первичной мутации или первичного слияния, которое ассоциировано с начальным развитием заболевания, например, ракового заболевания). В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, определенная с использованием жидкостной биопсии, также присутствует в раковой клетке, присутствующей у субъекта (например, в опухоли). В некоторых вариантах осуществления, любой из типов дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, описанный в данном документе, может быть обнаружен с использованием жидкостной биопсии. В некоторых вариантах осуществления, генетическая мутация, определенная с помощью жидкостной биопсии, может быть использована для определения субъекта как кандидата для конкретного вида лечения. Например, обнаружение дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них у субъекта может указывать, что субъект будет реагировать на лечение, которое включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00174] Жидкостные биопсии могут проводиться многократно в ходе диагностики, мониторинга и/или лечения для определения одного или нескольких клинически значимых параметров, включая, без ограничений, прогрессирование заболевания и/или эффективность лечения. Например, первая жидкостная биопсия может быть проведена в первый момент времени, а вторая жидкостная биопсия может быть проведена во второй момент времени в ходе диагностики, мониторинга и/или лечения. В некоторых вариантах осуществления, первый момент времени может быть моментом времени до диагностики субъекта с заболеванием (например, когда субъект является здоровым), и второй момент времени может быть моментом времени после развития у субъекта заболевания (например, второй момент времени может быть использован для диагностики субъекта с заболеванием). В некоторых вариантах осуществления, первый момент времени может быть моментом времени до диагностики субъекта с заболеванием (например, когда субъект является здоровым), после чего субъект находится под мониторингом, и второй момент времени может быть моментом времени после мониторинга субъекта. В некоторых вариантах осуществления, первый момент времени может быть моментом времени после диагностики субъекта с заболеванием, после чего проводят лечение субъекта, и второй момент времени может быть моментом времени после проведения лечения; в таких случаях, второй момент времени может быть использован для оценки эффективности лечения (например, если снижается представленность генетической

мутации (мутаций), обнаруженных в первый момент времени, или они становятся необнаруживаемыми). В некоторых вариантах осуществления, лечение, назначаемое субъекту, может включать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть определена путем оценки аллельной частоты дисрегуляции гена CDC7 в вкДНК (внеклеточной ДНК), полученной от субъекта в разные моменты времени, например, вкДНК, полученной от субъекта в первый момент времени, и вкДНК, полученной от субъекта во второй момент времени, причем по меньшей мере одну дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту между первым и вторым моментами времени. Некоторые варианты осуществления таких способов могут дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли между первым и вторым моментами времени. Например, снижение (например, снижение от 1% до около 99%, снижение от 1% до около 95%, снижение от 1% до около 90%, снижение от 1% до около 85%, снижение от 1% до около 80%, снижение от 1% до около 75%, снижение от 1% до около 70%, снижение от 1% до около 65%, снижение от 1% до около 60%, снижение от 1% до около 55%, снижение от 1% до около 50%, снижение от 1% до около 45%, снижение от 1% до около 40%, снижение от 1% до около 35%, снижение от 1% до около 30%, снижение от 1% до около 25%, снижение от 1% до около 20%, снижение от 1% до около 15%, снижение от 1% до около 10%, снижение от 1% до около 5%, снижение от около 5% до около 99%, снижение от около 10% до около 99%, снижение от около 15% до около 99%, снижение от около 20% до около 99%, снижение от около 25% до около 99%, снижение от около 30% до около 99%, снижение от около 35% до около 99%, снижение от около 40% до около 99%, снижение от около 45% до около 99%, снижение от около 50% до около 99%, снижение от около 55% до около 99%, снижение от около 60% до около 99%, снижение от около 65% до около 99%, снижение от около 70% до около 99%, снижение от около 75% до около 95%, снижение от около 80% до около 99%, снижение от около 90% до около 99%, снижение от около 95% до около 99%, снижение от около 5% до около 10%, снижение от около 5% до около 25%, снижение от около 10% до около 30%, снижение от около 20% до около 40%, снижение от около 25% до около 50%, снижение от около 35% до около 55%, снижение от около 40% до около 60%, снижение от около 50% до около 75%, снижение от около 60% до около 80%, или снижение от около 65% до около 85%) аллельной частоты (АЧ) дисрегуляции гена CDC7 в вкДНК, полученной от субъекта во второй момент времени, по сравнению с аллельной частотой (АЧ) дисрегуляции гена CDC7 в вкДНК, полученной от субъекта в первый момент времени, указывает на то, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль было эффективным у субъекта. В некоторых вариантах осуществления АЧ снижается настолько, что его уровень оказывается ниже предела обнаружения прибора. Альтернативно, повышение

аллельной частоты (АЧ) дисрегуляции гена CDC7 в вкДНК, полученной от субъекта во второй момент времени, по сравнению с аллельной частотой (АЧ) дисрегуляции гена CDC7 в вкДНК, полученной от субъекта в первый момент времени, указывает на то, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль было неэффективным у субъекта. Некоторые варианты осуществления таких способов могут дополнительно включать введение дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, для которого соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль было определено как эффективное. Некоторые варианты осуществления таких способов могут дополнительно включать проведение разных видов лечения (например, лечения, которое не включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии) субъекту, для которого соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль было определено как неэффективное.

[00176] В некоторых вариантах осуществления, CDC7-ассоциированное раковое заболевание представляет собой рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). В других вариантах осуществления, CDC7-ассоциированное раковое заболевание не является раком с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H). В некоторых вариантах осуществления, статус MSI-H определяют путем выявления повторяющихся последовательностей ДНК, выбранных из группы, состоящей из: маркеров моонуклеотидных повторов, маркеров динуклеотидных повторов, квазимономорфных маркеров или комбинации любых из вышеназванного.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, опухоль, ассоциированная с раковым заболеванием, содержит фенотип, выбранный из группы, состоящей из: хромосомной нестабильности (CIN), дефекта контрольной точки сборки веретена деления, дефекта митоза, дефекта контрольной точки G1/S и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, опухоль, ассоциированная с раковым заболеванием, содержит мутацию сигнального пути Wnt. В некоторых вариантах осуществления, мутацию сигнального пути Wnt выбирают из группы, состоящей из: мутации гена аденоматозного полипоза толстой кишки (APC), мутации FAT1, мутации FAT4 или комбинации любых из вышеназванного.

[00178] В некоторых примерах таких способов, разница во времени между первым и вторым моментами времени может составлять от около 1 дня до около 1 года, от около 1 дня до около 11 месяцев, от около 1 дня до около 10 месяцев, от около 1 дня до около 9 месяцев, от около 1 дня до около 8 месяцев, от около 1 дня до около 7 месяцев, от около 1 дня до около 6 месяцев, от около 1 дня до около 5 месяцев, от около 1 дня до около 4 месяцев, от около 1 дня до около 3 месяцев, от около 1 дня до около 10 недель, от около 1 дня до около 2 месяцев, от около 1 дня до около 6 недель, от около 1 дня до около 1 месяца, от около 1 дня до около 25 дней, от около 1 дня до около 20 дней, от около 1 дня до около 15 дней, от около 1 дня до около 10 дней, от около 1 дня до около 5 дней, от около 2 дней до около 1 года, от около 5 дней до около 1 года, от около 10 дней до около 1

года, от около 15 дней до около 1 года, от около 20 дней до около 1 года, от около 25 дней до около 1 года, от около 1 месяца до около 1 года, от около 6 недель до около 1 года, от около 2 месяцев до около 1 года, от около 3 месяцев до около 1 года, от около 4 месяцев до около 1 года, от около 5 месяцев до около 1 года, от около 6 месяцев до около 1 года, от около 7 месяцев до около 1 года, от около 8 месяцев до около 1 года, от около 9 месяцев до около 1 года, от около 10 месяцев до около 1 года, от около 11 месяцев до около 1 года, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 5 дней до около 10 дней, от около 5 дней до около 20 дней, от около 10 дней до около 20 дней, от около 15 дней до около 1 месяца, от около 15 дней до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца, от около 2 недель до около 1 месяца, от около 1 месяца до около 3 месяцев, от около 3 месяцев до около 6 месяцев, от около 4 месяцев до около 6 месяцев, от около 5 месяцев до около 8 месяцев, или от около 7 месяцев до около 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления таких способов, субъект может быть ранее определен как имеющий рак с deregулированным геном CDC7 (например, с любым из примеров deregулированных генов CDC7, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления таких способов, у субъекта может быть ранее диагностирован любой из типов рака, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления таких способов, субъект может иметь один или несколько метастазов (например, один или несколько метастазов головного мозга).

[00179] В некоторых из вышеназванных вариантов осуществления, вкДНК содержит цоДНК, такую как CDC7-ассоциированную цоДНК. Например, вкДНК представляет собой цоДНК, такую как CDC7-ассоциированную цоДНК. В некоторых вариантах осуществления определяют, что по меньшей мере некоторая часть вкДНК представляет собой CDC7-ассоциированную цоДНК, например, определяют, что секвенированное и/или измеренное количество общей вкДНК имеет слияние CDC7 и/или сверхэкспрессию CDC7.

[00180] В области медицинской онкологии использование комбинации разных форм препаратов для лечения каждого субъекта с раковым заболеванием является нормальной практикой. В медицинской онкологии другим компонентом (компонентами) такого совместного лечения или терапии в дополнение к композициям, представленным в данном документе, могут быть, например, хирургия, радиотерапия и химиотерапевтические средства, такие как другие ингибиторы киназы, ингибиторы сигнальной трансдукции и/или моноклональные антитела. Например, хирургия может быть открытой хирургией или минимально инвазивной хирургией. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, таким образом, также могут быть полезны в качестве адъювантов при лечении рака, то есть, они могут быть использованы в комбинации с одной или несколькими дополнительными терапиями или терапевтическими средствами, например, химиотерапевтическим средством, которое действует по тому же или по другому механизму. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть

использовано до введения дополнительного терапевтического средства или дополнительной терапии. Например, субъекту, нуждающемуся в этом, может быть введена одна или несколько доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, и затем проведена по меньшей мере частичная резекция опухоли. В некоторых вариантах осуществления, лечение одной или несколькими дозами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) перед по меньшей мере частичной резекцией опухоли. В некоторых вариантах осуществления, субъекту, нуждающемуся в этом, может быть введена одна или несколько доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени и в рамках одного или нескольких курсов лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления, лечение одной или несколькими дозами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) перед одним или несколькими курсами лучевой терапии.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет рак (например, местно-распространенную или метастатическую опухоль), который является рефрактерным или непереносимым к стандартной терапии (например, введению химиотерапевтического средства, такого как первый ингибитор CDC7 или мультикиназный ингибитор, иммунотерапии или облучению (например, радиоактивному йоду)). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет рак (например, местно-распространенную или метастатическую опухоль), который является рефрактерным или непереносимым к предшествующей терапии (например, введению химиотерапевтического средства, такого как первый ингибитор CDC7 или мультикиназный ингибитор, иммунотерапии или облучению (например, радиоактивному йоду)). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет рак (например, местно-распространенную или метастатическую опухоль), для которого не существует стандартной терапии. В некоторых вариантах осуществления, субъект не получал ранее ингибитора CDC7-киназы. Например, субъект не получал ранее лечения селективным ингибитором CDC7-киназы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал ингибитор CDC7-киназы.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее получал лечение. В некоторых вариантах осуществления, субъект с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (например, CDC7-ассоциированным НМРЛ) получал лечение химиотерапией на основе платины, иммунотерапию PD-1/PDL1, или обе, до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, субъект с раком щитовидной железы (например, CDC7-ассоциированным раком щитовидной железы) получал лечение чем-то одним или несколькими из сорафениба, ленватиниба и радиоактивного йода до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, субъект с колоректальным раком (например, CDC7-ассоциированным колоректальным раком) получал лечение химиотерапией на основе фторпиримидина, с анти-VEGF-направленной терапией или

анти-EGFR-направленной терапией или без нее, до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, субъект с раком поджелудочной железы (например, CDC7-ассоциированным раком поджелудочной железы) получал лечение чем-то одним или несколькими из химиотерапии на основе фторпиримидина, химиотерапии на основе гемцитабина и химиотерапии S-1 до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, субъект с раком молочной железы (например, CDC7-ассоциированным раком молочной железы) получал лечение чем-то одним или несколькими из антрациклина, таксана, HER2-направленной терапии и гормональной терапии до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, субъект с медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) (например, CDC7-ассоциированным раком МРЩЖ) получал лечение чем-то одним или несколькими из кабоксантиниба и вандетаниба до лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

[00183] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, выбранного из одной или нескольких дополнительных терапий или терапевтических (например, химиотерапевтических) средств.

[00184] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств включают: другие нацеленные на CDC7 терапевтические средства (т.е. первый или второй ингибитор киназы CDC7), другие ингибиторы киназы (например, терапевтические средства, нацеленные на рецепторную тирозинкиназу (например, ингибиторы Trk или ингибиторы EGFR)), ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы контрольных точек, модуляторы пути апоптоза (например, обатаклас); цитотоксические химиотерапевтические средства, нацеленные на ангиогенез терапии, иммунно-нацеленные агенты, включая иммунотерапию, и радиотерапию.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, другое нацеленное на CDC7 терапевтическое средство представляет собой мультикиназный ингибитор, проявляющий ингибирующую активность CDC7. В некоторых вариантах осуществления, другой нацеленный на CDC7 терапевтический ингибитор является селективным по отношению к киназе CDC7. Примеры ингибиторов киназы CDC7 могут проявлять ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы CDC7 менее около 1000 нМ, менее около 500 нМ, менее около 200 нМ, менее около 100 нМ, менее около 50 нМ, менее около 25 нМ, менее около 10 нМ, или менее около 1 нМ, измеряемую в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы киназы CDC7 могут проявлять ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы CDC7 менее около 25 нМ, менее около 10 нМ, менее около 5 нМ, или менее около 1 нМ, измеряемую в анализе, описанном в данном документе.

[00186] Неограничивающие примеры нацеленных на киназу терапевтических средств (например, первого ингибитора CDC7 или второго ингибитора CDC7) включают TAK931, SRA141 и PHA-767491.

[00187] Неограничивающие примеры мультикиназных ингибиторов включают алектиниб (9-этил-6,6-диметил-8-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-11-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил); амуватиниб (MP470, HPK56) (N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-4-([1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карботиоамид); апатиниб (YN968D1) (N-[4-(1-цианоциклопентил)фенил-2-(4-пиколоил)амино-3-никотинамида метансульфонат); кабозантиниб (кометрик XL-184) (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); довитиниб (TKI258; GFKI-258; CHIR-258) ((3Z)-4-амино-5-фтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-илиден]хинолин-2-он); фамитиниб (5-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-3-метил-6,7-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он); федратиниб (SAR302503, TG101348) (N-(2-метил-2-пропанил)-3-[[5-метил-2-({4-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}амино)-4-пиримидинил]амино}бензолсульфонамид); форотиниб (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) (N1'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-4-хинолил]окси]фенил]-N1-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); фостамантиниб (R788) (2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он, 6-[[5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил]амино]-2,2-диметил-4-[(фосфоноокси)метил]-, натриевую соль (1:2)); илорасертиб (ABT-348) (1-(4-(4-амино-7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-3-ил)фенил)-3-(3-фторфенил)мочевину); ленватиниб (E7080, ленвима) (4-[3-хлор-4-(циклопропиламинокарбонил)аминофеноксид]-7-метокси-6-хинолинкарбоксамид); мотесаниб (AMG 706) (N-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2-[(пиридин-4-илметил)амино]пиридин-3-карбоксамид); нинтеданиб (3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметил]-6-метилоксикарбонил-2-индолинон); понатиниб (AP24534) (3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид); PP242 (торкиниб) (2-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-1H-индол-5-ол); квизартиниб (1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтокси)бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенил)мочевину); регорафениб (BAY 73-4506, стиварга) (4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфеноксид]-N-метилпиридин-2-карбоксамида гидрат); RXDX-105 (CEP-32496, агерафениб) (1-(3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)мочевину); семаксаниб (SU5416) ((3Z)-3-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он); ситраватиниб (MGCD516, MG516) (N-(3-фтор-4-[[2-(5-[[2-метоксиэтил]амино]метил]-2-пиридинил)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)-1,1-циклопропандикарбоксамид); сорафениб (BAY 43-9006) (4-[4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]феноксид]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид);

вандетаниб (N-(4-бром-2-фторфенил)-6-метокси-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]хиназолин-4-амин); ваталаниб (РТК787, РТК/ZK, ZK222584) (N-(4-хлорфенил)-4-(пиридин-4-илметил)фалазин-1-амин); AD-57 (N-[4-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-N'-[3-(трифторметил)фенил]мочевину); AD-80 (1-[4-(4-амино-1-пропан-2-илпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-3-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевину); AD-81 (1-(4-(4-амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевину); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-2-метилфенил)-5-(тиофен-2-ил)никотинамид); BPR1K871 (1-(3-хлорфенил)-3-(5-(2-((7-(3-(диметиламино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)этил)тиазол-2-ил)мочевину); CLM3 (1-фенетил-N-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); EBI-907 (N-(2-хлор-3-(1-циклопропил-8-метокси-3H-пиразоло[3,4-c]изохинолин-7-ил)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фенил]-N'-[4-[[6-(метиламино)-4-пиримидинил]окси]фенил]мочевину); NVP-BBT594 (BBT594) (5-((6-ацетамидопиримидин-4-ил)окси)-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)индолин-1-карбоксамид); PD173955 (6-(2,6-дихлорфенил)-8-метил-2-(3-метилсульфаниланилино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он); PP2 (4-амино-5-(4-хлорфенил)-7-(диметилэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин); PZ-1 (N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид); RPI-1 (1,3-дигидро-5,6-диметокси-3-[(4-гидроксилфенил)метилен]-H-индол-2-он; (3E)-3-[(4-гидроксилфенил)метилен]-5,6-диметокси-1H-индол-2-он); SGI-7079 (3-[2-[[3-фтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]бензолацетонитрил); SPP86 (1-изопропил-3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); SU4984 (4-[4-[(E)-(2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]фенил]пиперазин-1-карбальдегид); сунитиниб (SU11248) (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид); TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид); витаферин А ((4β,5β,6β,22R)-4,27-дигидрокси-5,6:22,26-диэпоксиэргоста-2,24-диен-1,26-дион); XL-999 ((Z)-5-((1-этилпиперидин-4-ил)амино)-3-((3-фторфенил)(5-метил-1H-имидазол-2-ил)метилен)индолин-2-он); BPR1J373 (производное 5-фенилтиазол-2-иламинпиримидина); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)винил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамид); SW-01 (циклобензаприна гидрохлорид); XMD15-44 (N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(пиридин-3-илэтинил)бензамид (сгенерирован по структуре)); Y078-DM1 (конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из антитела CDC7 (Y078), присоединенного к производному цитотоксического агента майтанзина); Y078-DM4 (конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из антитела CDC7 (Y078), присоединенного к

производному цитотоксического агента майтанзина); ITRI-305 (D0N5TB, DIB003599); BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид); BLU6864; DS-5010; GSK3179106; GSK3352589; NMS-E668; TAS0286/HM05; TPX0046; и N-(3-(2-(диметиламино)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-2-(4-(4-этокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фторфенил)ацетамид.

[00188] Неограничивающие примеры терапевтических средств, нацеленных на рецепторную тирозинкиназу (например, Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтректиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, пазопаниб, панитумумаб, пертузумаб, сунитиниб, трастузумаб, 1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005, TSR-011, GNF-4256, N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметил)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевину, AZ623, AZ64, (S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин, AZD7451, CEP-751, CT327, сунитиниб, GNF-8625 и (R)-1-(6-(6-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)пиперидин-4-ол.

[00189] Неограничивающие примеры ингибитора BRAF включают дабрафениб, вемурафениб (также называемый RG7204 или PLX4032), сорафениб тозилат, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb), LGX818 (Novartis), PLX3603 (Hofmann-LaRoche), RAF265 (Novartis), RO5185426 (Hofmann-LaRoche) и GSK2118436 (GlaxoSmithKline). Дополнительные примеры ингибиторов BRAF известны в данной области техники.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор рецепторной тирозинкиназы представляет собой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Например, ингибиторы EGFR могут включать осимертиниб (мерелектиниб, тагриссо), эрлотиниб (тарцева), гефитиниб (иресса), цетуксимаб (эрбутикс), нецитумумаб (портразза), нератиниб (нерлинкс), лапатиниб (тикерб), панитумумаб (вектибикс) и вандетаниб (капрелса).

[00191] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы пути сигнальной трансдукции включают ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафениб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсиролимус) и другие ингибиторы киназ, такие как барицитиниб, бригагиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, милциклиб, кверцетин, регорафениб, руксолитиниб, семаксаниб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-амино-N-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1H-

пирозол-4-ил)-6-оксо-1H-пирроло[4,3,2-ef][2,3]бензодиазепин-8-ил]-циклогексанацетамид), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 и TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид).

[00192] Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, тремелиумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, цитотоксические химиотерапевтические средства выбирают из триоксида мышьяка, блеомицина, кабазитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосфида, цитарабина, дакарбазина, даунорубина, доцетаксела, доксорубина, этопозида, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина C, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида и винкристина.

[00194] Неограничивающие примеры ангиогенез-нацеленных терапий включают афлиберцепт и бевацизумаб.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, дополнительная терапия или терапевтическое средство могут включать полипептид гистидил-тРНК-синтетазу (HRS) или экспрессируемый нуклеотид, кодирующий полипептид HRS.

[00196] Термин «иммунотерапия» относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия может повышать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия может снижать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия может рекрутировать и/или усиливать активность иммунной клетки.

[00197] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой клеточную иммунотерапию (например, адоптивную Т-клеточную терапию, терапию дендритными клетками, терапию естественными клетками-киллерами). В некоторых вариантах осуществления, клеточная иммунотерапия представляет собой сипулейсел-Т (APC8015; провенге (Provenge™); Plosker (2011) *Drugs* 71(1): 101-108). В некоторых вариантах осуществления, клеточная иммунотерапия включает клетки, которые экспрессируют химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых вариантах осуществления, клеточная иммунотерапия представляет собой CAR-Т-клеточную терапию. В некоторых вариантах осуществления, CAR-Т-клеточная терапия представляет собой тисагенлеклейсел (кимрайа (Kymriah™)).

[00198] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой терапию антителами (например, моноклональным антителом, конъюгированным антителом). В некоторых вариантах осуществления, терапия антителами представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, авастин (Avastin®)), трастузумаб (герцептин (Herceptin®)), авелумаб (бавенсио (Bavencio®)), ритуксимаб (мабтера (MabThera™)), ритуксан

(Rituxan®)), эдреколомаб (панорекс), даратумумаб (дарзалекс (Darzalex®)), оларатумаб (лартруво (Lartruvo™)), офатумумаб (арзерра (Arzerra®)), алемтузумаб (кампат (Campath®)), цетуксимаб (эрбитукс (Erbix®)), ореговомаб, пембролизумаб (кейтруда (Keytruda®)), динутиксимаб (унитуксин (Unituxin®)), обинитузумаб (газива (Gazyva®)), тремелимумаб (CP-675206), рамуцирумаб (цирамза (Cyramza®)), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (вектибикс (Vectibix®)), элотузумаб (эмплисити (Empliciti™)), авелумаб (бавенсио (Bavencio®)), нецитумумаб (портразза (Portrazza™)), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (зевалин (Zevalin®)), исатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фресолимумаб (GC1008), лирилумаб (МНН), могамулизумаб (потелигео (Poteligeo®)), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (ксгева (Xgeva®)), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб или аматуксимаб.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой гемтузумаб озогамицин (милотарг (Mylotarg™)), инотузумаб озогамицин (беспонса (Besponsa®)), брентуксимаб ведотин (адцетрис (Adcetris®)), адо-трастузумаб эмтанзин (TDM-1; кадсила (Kadcyla®)), мирветуксимаб соравтанзин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

[00200] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает блинатумомаб (AMG103; блинцито (Blincyto®)) или мидостаурин (ридапт).

[00201] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает токсин. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой денилейкин дифтитокс (онтак (Ontak®)).

[00202] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой цитокиновую терапию. В некоторых вариантах осуществления, цитокиновая терапия представляет собой терапию интерлейкином 2 (IL-2), терапию интерфероном альфа (IFN α), терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), терапию интерлейкином 12 (IL-12), терапию интерлейкином 15 (IL-15), терапию интерлейкином 7 (IL-7) или терапию эритропоэтином-альфа (EPO). В некоторых вариантах осуществления, терапия IL-2 представляет собой алдеслейкин (пролейкин (Proleukin®)). В некоторых вариантах осуществления, терапия IFN α представляет собой интрон А (IntronA®) (роферон-А (Roferon-A®)). В некоторых вариантах осуществления, терапия G-CSF представляет собой филграстим (нейпоген (Neupogen®)).

[00203] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает один или несколько ингибиторов иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (йервой (Yervoy®)) или тремелимумаб (CP-675206). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (кейтруда

(Keytruda®)) или ниволумаб (опдиво (Opdivo®)). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (тецентрик (Tecentriq®)), авелумаб (бавенсио (Bavencio®)) или дурвалумаб (имфинзи (Imfinzi™)).

[00204] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой иммунотерапию на основе мРНК. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия на основе мРНК представляет собой CV9104 (см., например, Rausch et al. (2014) *Human Vaccin Immunother* 10(11): 3146-52; и Kubler et al. (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

[00205] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой терапию бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) .

[00206] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой терапию онколитическим вирусом. В некоторых вариантах осуществления, терапия онколитическим вирусом представляет собой талимоген лагерпарепвек (T-VEC; имлигик (Imlygic®)).

[00207] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой вакцину папилломавируса человека (ВПЧ). В некоторых вариантах осуществления, вакцина ВПЧ представляет собой гардасил (Gardasil®), гардасил 9 (Gardasil9®) или церварикс (Cervarix®). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой вакцину вируса гепатита В (HBV). В некоторых вариантах осуществления, вакцина HBV представляет собой энгерикс-В (Engerix-B®), рекомбивакс HB (Recombivax HB®) или GI-13020 (тармоген (Tarmogen®)). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой твинрикс (Twinrix®) или педиарикс (Pediarix®). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой биоваксид (BiovaxID®), онкофаг (Oncophage®), GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, проствак (PROSTVAC®), риндопепимут (Rindopepimut®), цимавакс-EGF, лапулейцел-Т (APC8024; нейвенге (Neuvence™)), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлисимут-L (гепко-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, панвак, простАтак (ProstAtak®), DPX-сурвивак или виагенпуматуцел-L (HS-110).

[00208] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой пептидную вакцину. В некоторых вариантах осуществления, пептидная вакцина представляет собой нелипепимут-S (E75) (нейвакс (NeuVax™)), IMA901 или СурВаксМ (SVN53-67). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой иммуногенную персональную неоантигенную вакцину (см., например, Ott et al. (2017) *Nature* 547: 217-221; Sahin et al. (2017) *Nature* 547: 222-226). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой RGSН4К или NEO-PV-01. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах осуществления,

вакцина на основе ДНК представляет собой вакцину ДНК маммаглобина-А (см., например, Kim et al. (2016) *OncoImmunology* 5(2): e1069940).

[00209] В некоторых вариантах осуществления, иммунно-нацеленные агенты выбирают из алдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцела-Т.

[00210] Неограничивающие примеры радиотерапии включают терапию радиоiodом, дистанционную лучевую терапию и терапию радием-223.

[00211] Дополнительные ингибиторы киназы включают описанные, например, в патентах США №№ 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; публикации США № US 2015/0018336; международных публикациях №№ WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; WO 2016/075224; WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; и WO 2014/011900, каждый из которых настоящим включен посредством ссылки в полном объеме.

[00212] Хотя генетические основы опухолеобразования могут различаться в разных типах рака, клеточные и молекулярные механизмы, необходимые для метастазирования, по-видимому, являются схожими для всех типов солидных опухолей. В ходе метастатического каскада раковые клетки утрачивают ингибирующие рост реакции, претерпевают изменения адгезивности и вырабатывают ферменты, способные разрушать компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к отрыву опухолевых клеток от исходной опухоли, инфильтрации в циркуляцию через новообразованные сосуды, миграции и экстравазации опухолевых клеток в благоприятные отдаленные участки, где они могут образовывать колонии. Был идентифицирован ряд генов, являющихся промоторами или супрессорами метастазирования. Например, сверхэкспрессия глиального нейротрофического фактора (GDNF) и его рецепторной тирозинкиназы CDC7 коррелирует с пролиферацией и метастазированием рака. См., например, Zeng, et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

[00213] Соответственно, в данном документе представлены также способы ингибирования, предотвращения, помощи в предотвращении, или уменьшения симптомов метастазирования рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. Такие способы могут быть использованы

при лечении одного или нескольких из раковых заболеваний, описанных в данном документе. См., например, публикацию США № 2013/0029925; международную публикацию № WO 2014/083567; и патент США № 8568998. См. также, например, Hezam K et al., *Rev Neurosci* 2018 Jan 26;29:93-98; Gao L, et al., *Pancreas* 2015 Jan;44:134-143; Ding K et al., *J Biol Chem* 2014 Jun 6; 289:16057-71; и Amit M et al., *Oncogene* 2017 Jun 8; 36:3232-3239. В некоторых вариантах осуществления, раковое заболевание представляет собой CDC7-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль используется в комбинации с дополнительной терапией или другим терапевтическим средством, включая химиотерапевтическое средство, такое как ингибитор киназы. Например, первый или второй ингибитор киназы CDC7. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят одну или несколько доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, раковое заболевание представляет собой рак легкого (например, CDC7-ассоциированный рак легкого). В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор PARP (например, олапариб). В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ATR (например, цераласертиб). В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор Wee1 (например, AZD-1775). В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор EGFR (например, лапатиниб).

[00214] Термин «метастазирование» известен в данной области техники и означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в месте, удаленном от первичной опухоли у субъекта, причем дополнительная опухоль включает такие же или схожие раковые клетки, как и первичная опухоль.

[00215] Также представлены способы снижения риска развития метастаз или дополнительного метастазирования у субъекта с CDC7-ассоциированным раковым заболеванием, которые включают: выбор, определение, или диагностирование субъекта как имеющего CDC7-ассоциированный рак, и введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, выбранному, определенному, или диагностированному как имеющий CDC7-ассоциированный рак. Также представлены способы снижения риска развития метастаз или дополнительного метастазирования у субъекта с CDC7-ассоциированным раковым заболеванием, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту с CDC7-ассоциированным раком. Снижение риска развития метастаз или дополнительного метастазирования у субъекта с CDC7-ассоциированным раковым заболеванием можно сравнивать с риском развития

метастаз или дополнительного метастазирования у субъекта до лечения, или с субъектом или популяцией субъектов со схожим или таким же CDC7-ассоциированным раковым заболеванием, которые не получали лечения или получали другое лечение. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят одну или несколько доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, раковое заболевание представляет собой рак легкого (например, CDC7-ассоциированный рак легкого).

[00216] Фраза «риск развития метастаз» означает риск того, что у субъекта с первичной опухолью разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в месте, удаленном от первичной опухоли у субъекта, на протяжении заданного периода времени, причем дополнительная опухоль включает такие же или схожие раковые клетки, как и первичная опухоль. Способы снижения риска развития метастаз у субъекта с раковым заболеванием описаны в данном документе.

[00217] Фраза «риск развития дополнительных метастаз» означает риск того, что у субъекта с первичной опухолью и одной или несколькими дополнительными опухолями в местах, удаленных от первичной опухоли (причем одна или несколько дополнительных опухолей включают такие же или сходные раковые клетки, как и первичная опухоль) будет развиваться одна или несколько дополнительных опухолей, удаленных от первичной опухоли, при этом дополнительные опухоли включают такие же или сходные раковые клетки, как и первичная опухоль. Способы снижения риска развития дополнительных метастаз описаны в данном документе.

[00218] Лечение субъекта с раковым заболеванием мультикиназным ингибитором (МКИ) или мишеньспецифическим ингибитором киназы (например, ингибитором BRAF, ингибитором EGFR, ингибитором MEK, ингибитором ALK, ингибитором ROS1, ингибитором MET, ингибитором ароматазы, ингибитором RAF, ингибитором RET или ингибитором RAS) может приводить к дисрегуляции гена CDC7, киназы CDC7, или их экспрессии, или активности, или уровня при раке, и/или стойкости к ингибитору CDC7. См., например, Bhinge et al., *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang et al., *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017; и Lopez-Delisle et al., doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018.

[00219] Лечение субъекта с раковым заболеванием ингибитором CDC7 в комбинации с мультикиназным ингибитором или мишеньспецифическим ингибитором киназы (например, ингибитором BRAF, ингибитором EGFR, ингибитором MEK, ингибитором ALK, ингибитором ROS1, ингибитором MET, ингибитором ароматазы, ингибитором RAF, ингибитором RET или ингибитором RAS) может иметь повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с лечением того же субъекта или схожего субъекта ингибитором CDC7 в качестве монотерапии, или мультикиназным ингибитором или мишеньспецифическим ингибитором киназы в качестве монотерапии. См., например,

Tang et al., doi: 10.1038/modpathol.2017.109, Mod. Pathol. 2017; Andreucci et al., Oncotarget 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor et al., Mol. Cancer Ther. 16:1623-1633, 2017; и Kato et al., Clin. Cancer Res. 23:1988-1997, 2017.

[00220] В данном документе предусматриваются способы лечения субъекта с раковым заболеванием (например, любыми раковыми заболеваниями, описанными в данном документе), ранее получавшего мультикиназный ингибитор (МКИ) или мишеньспецифический ингибитор киназы (например, ингибитор BRAF, ингибитор EGFR, ингибитор MEK, ингибитор ALK, ингибитор ROS1, ингибитор MET, ингибитор ароматазы, ингибитор RAF, ингибитор RET или ингибитор RAS) (например, в качестве монотерапии), которые включают: введение субъекту (i) эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии, или (ii) эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективной дозы ранее назначенного МКИ или ранее назначенного мишеньспецифического ингибитора киназы.

[00221] В данном документе предусматриваются способы лечения субъекта с раковым заболеванием (например, любыми раковыми заболеваниями, описанными в данном документе), ранее получавшего МКИ или мишеньспецифический ингибитор киназы (например, ингибитор BRAF, ингибитор EGFR, ингибитор MEK, ингибитор ALK, ингибитор ROS1, ингибитор MET, ингибитор ароматазы, ингибитор RAF, ингибитор RET или ингибитор RAS) (например, в качестве монотерапии), которые включают: определение субъекта, имеющего раковые клетки с дисрегуляцией гена CDC7, киназы CDC7, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение установленному субъекту (i) эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии, или (ii) эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективной дозы ранее назначенного МКИ или ранее назначенного мишеньспецифического ингибитора киназы.

[00222] В данном документе предусматриваются способы лечения субъекта с раковым заболеванием (например, любых раковых заболеваний, описанных в данном документе), которые включают: введение субъекту эффективного количества МКИ или мишеньспецифического ингибитора киназы (например, ингибитора BRAF, ингибитора EGFR, ингибитора MEK, ингибитора ALK, ингибитора ROS1, ингибитора MET, ингибитора ароматазы, ингибитора RAF, ингибитора RET или ингибитора RAS) (например, в качестве монотерапии) в течение первого периода времени; после указанного периода времени, определение субъекта с раковыми клетками, имеющими дисрегуляцию гена CDC7, киназы CDC7, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение установленному субъекту (i) эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии, или (ii) эффективной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективной дозы ранее назначенного МКИ или ранее назначенного мишеньспецифического ингибитора киназы.

[00223] Также предложен способ ингибирования активности киназы CDC7 в клетке млекопитающего, включающий введение в контакт клетки млекопитающего с соединением формулы (I). В некоторых вариантах осуществления, введение в контакт осуществляется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления, введение в контакт осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, введение в контакт осуществляется *in vivo*, при этом способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту с клеткой млекопитающего, обладающей активностью киназы CDC7. В некоторых вариантах осуществления, клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка млекопитающего представляет собой любое раковое заболевание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка млекопитающего представляет собой CDC7-ассоциированную раковую клетку млекопитающего.

[00224] Также предложен способ ингибирования активности киназы CDC7 в клетке млекопитающего, включающий введение в контакт клетки млекопитающего с соединением формулы (I). В некоторых вариантах осуществления, введение в контакт осуществляется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления, введение в контакт осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, введение в контакт осуществляется *in vivo*, при этом способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему с клеткой млекопитающего, обладающей активностью киназы CDC7. В некоторых вариантах осуществления, клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка млекопитающего представляет собой любое раковое заболевание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка млекопитающего представляет собой CDC7-ассоциированную раковую клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, клетка млекопитающего представляет собой клетку желудочно-кишечной системы млекопитающего.

[00225] Используемый в данном документе термин «введение в контакт» относится к сближению указанных компонентов в *in vitro* или *in vivo* системе. Например, «введение в контакт» киназы CDC7 с соединением, представленным в данном документе, включает введение соединения, представленного в данном документе, субъекту, такому как человек, имеющему киназу CDC7, а также, например, введение соединения, представленного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат млекопитающего, содержащий киназу CDC7.

[00226] В данном документе также представлен способ ингибирования пролиферации клеток млекопитающего, *in vitro* или *in vivo*, включающий введение в контакт клетки млекопитающего с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[00227] «Ингибитор киназы CDC7», как определено в данном документе, включает любое соединение, проявляющее ингибирующую активность CDC7. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор киназы CDC7 является селективным по отношению к киназе CDC7. Примеры ингибиторов киназы CDC7 могут проявлять ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы CDC7 менее около 1000 нМ, менее около 500 нМ, менее около 200 нМ, менее около 100 нМ, менее около 50 нМ, менее около 25 нМ, менее около 10 нМ, или менее около 1 нМ, измеряемую в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор киназы CDC7 может проявлять ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы CDC7 менее около 25 нМ, менее около 10 нМ, менее около 5 нМ или менее около 1 нМ, измеряемую в анализе, описанном в данном документе.

[00228] При использовании в данном документе, «первый ингибитор киназы CDC7» или «первый ингибитор CDC7» представляет собой ингибитор киназы CDC7, как определено в данном документе, но не включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе. При использовании в данном документе, «второй ингибитор киназы CDC7» или «второй ингибитор CDC7» представляет собой ингибитор киназы CDC7, как определено в данном документе, но не включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе. Если первый и второй ингибиторы CDC7 оба присутствуют в способе, представленном в данном документе, то первый и второй ингибиторы киназы CDC7 являются разными.

[00229] Примеры первого и второго ингибиторов киназы CDC7 описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, первый или второй ингибитор киназы CDC7 могут быть выбраны из группы, состоящей из TAK931, SRA141 и PHA-767491.

[00230] Фраза «эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения CDC7-ассоциированного заболевания или расстройства (такого как CDC7-ассоциированный рак), (ii) ослабления, облегчения или устранения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) задержки проявления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое будет соответствовать такому количеству, будет меняться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, идентификационные характеристики (например, вес) субъекта, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, могут быть в обычном порядке определены специалистом в данной области техники.

[00231] При использовании в качестве фармацевтических средств, соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Такие композиции могут быть приготовлены способами, хорошо известными в фармацевтике, и могут быть введены различными способами в

зависимости от того, какое лечение является желательным - местное или системное, а также в зависимости от области воздействия. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, составленную для введения один раз в день или два раза в день (BID). Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например, интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде разовой болюсной дозы или, например, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п. могут быть необходимыми или желательными.

[00232] В данном документе также представлены фармацевтические композиции, которые содержат, в качестве активного ингредиента, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, присутствующее в композиции, представляет собой соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), (I-L), (I-M), (I-N), (I-O) или (I-P), или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеназванных.

[00233] Например, фармацевтическую композицию готовят с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, композиция пригодна для местного применения. При изготовлении композиций, представленных в данном документе, активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель в виде, например, капсулы, саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который служит наполнителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% мас. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков. В некоторых вариантах осуществления, композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, композиция

представляет собой твердый состав для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

[00234] В данном документе дополнительно представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, могут быть приготовлены путем тщательного смешения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методиками составления фармацевтических препаратов. Носитель может иметь самые разнообразные формы в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального, парентерального). В некоторых вариантах осуществления, композиция представляет собой твердую композицию для перорального введения.

[00235] Пригодные фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описания некоторых из таких фармацевтически приемлемых носителей приведены в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

[00236] Способы составления фармацевтических композиций были описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*, edited by Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, edited by Avis et al.; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al.; published by Marcel Dekker, Inc.

[00237] Для приготовления композиций в лекарственных формах для перорального введения могут быть использованы любые обычные фармацевтические среды. Таким образом, для жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, эликсиры и растворы, пригодные носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусовые вещества, консерванты, стабилизаторы, красящие вещества и т. п.; для твердых препаратов для перорального введения, таких как порошки, капсулы и таблетки, пригодные носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие, распушители и т. п. Пригодные связующие включают, без ограничений, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества кукурузы, природные и синтетические смолы, такие как гуммиарабик, трангакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т. п. Разрыхлители включают, без ограничений, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т. п. Твердые препараты для перорального введения также могут быть покрыты такими веществами как сахара, или иметь энтеросолюбильные покрытия, чтобы модулировать основное место всасывания. Для парентерального введения, носитель будет обычно состоять из стерильной воды, и

другие ингредиенты могут быть добавлены для повышения растворимости или консервации. Суспензии или растворы для инъекций также могут быть приготовлены с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками. Фармацевтические композиции по данному документу будут содержать, на дозированную единицу, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т. п., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, как описано в данном документе.

[00238] Композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 1 до около 1000 мг (1 г) активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически обособленным единицам, пригодным для использования в качестве единичных доз для людей и других субъектов, причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала (т.е., соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), рассчитанное на создание желательного терапевтического эффекта, в сочетании с пригодным фармацевтическим эксципиентом.

[00239] Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Дозы, оптимальные для введения, могут быть легко определены специалистами в данной области техники. Следует понимать, поэтому, что количество фактически вводимого соединения будет обычно определяться врачом, и будет меняться в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая способ введения, фактически вводимое соединение, активность препарата, состояние, подлежащее лечению, и прогрессирование патологического состояния. Кроме того, факторы, ассоциированные с конкретным получающим лечение субъектом, включая отклик субъекта, возраст, вес, рацион, время введения и тяжесть симптомов субъекта, будут приводить к необходимости регулирования дозировок.

[00240] Специалисту в данной области техники будет понятно, что как *in vivo*, так и *in vitro* испытания с использованием пригодных, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют прогнозировать способность тестируемого соединения лечить или предотвращать данное расстройство.

[00241] Специалисту в данной области техники дополнительно будет понятно, что клинические испытания на людях, включая впервые проводящиеся с участием людей испытания в диапазоне доз с целью определения эффективности, на здоровых субъектах и/или лицах, страдающих данным расстройством, могут быть проведены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской практике.

[00242] В данном документе предусматриваются фармацевтические наборы, полезные, например, при лечении CDC7-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как рак, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения, представленного в данном документе. Такие наборы могут дополнительно включать, при

необходимости, один или несколько различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., как будет понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, будь то в виде вкладышей или ярлыков, с указанием количеств компонентов для введения, рекомендациями по введению, и/или рекомендациями по смешению компонентов, также могут быть включены в набор.

ПРИМЕРЫ

Материалы и способы

[00243] Соединения, представленные в данном документе, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методик органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любыми из множества возможных путей синтеза.

[00244] Реакции получения соединений, представленные в данном документе, могут быть проведены в пригодных растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу нереакционноспособными по отношению к исходным материалам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температуре проведения реакции, например, при температуре, которая может варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси нескольких растворителей. В зависимости от конкретной стадии реакции, пригодные растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[00245] Получение соединений, представленных в данном документе, может предусматривать защиту и удаление защиты различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп представлена, например, в *Protecting Group Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001; и Petursson, S. et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997).

[00246] Ход реакций можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими методами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия, или хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области техники различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) ("Preparative LC-MS Purification: Improved

Compound Specific Method Optimization” K.F. Blom, et al., J. Combi. Chem. 6(6), 874 (2004), нормально-фазную хроматографию на силикагеле и сверхкритическую флюидную хроматографию (СФХ).

[00247] Если не указано иное, стереохимия соединений 1-58 в приведенных ниже примерах понимается как произвольно заданная.

[00248] Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Безводные растворители приобретались и использовались «как есть». Реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), с визуализацией УФ-лампой (254 нм) и окрашиванием KMnO_4 . ЯМР спектры были получены с помощью спектрометра Bruker Neo 400M, работающего при 400 МГц. Химические сдвиги указаны в частях на миллион (δ) от резонанса тетраметилсилана в указанном растворителе. ЖХ-масс-спектры регистрировали с помощью одноквадрупольного масс-спектрометра Agilent 1260-6125B с использованием колонки Welch Biomate (C18, 2,7 мкм, 4,6*50 мм) или системы Waters H-Class SQD2. Детектирование проводилось с помощью диодно-матричного детектора (ДМД) (254 нм, 210 нм и 280 нм). Хиральную ВЭЖХ проводили на системе Waters acquity UPC2 в присутствии основания на колонках Daicel chiralpak AD-H (5 мкм, 4,6*250 мм), Daicel chiralpak OD-H (5 мкм, 4,6*250 мм), Daicel chiralpak IG-3 (3 мкм, 4,6*150 мм), Chiral Technologies Europe AD-3 (3 мкм, 3,0*150 мм) и Trefoil TM Technology Trefoil TM AMY1 (2,5 мкм, 3,0*150 мм). Детектирование проводилось с помощью ДМД (254 нм). Препаративную ВЭЖХ проводили на системе GILSON Trilution LC с использованием колонки Welch XB-C18 (5 мкм, 21,2*150 мм). Флеш-хроматографию проводили на системе Biotage Isolera Prime с использованием флеш-колонок Welch WelFlash (40-63 мкм). Все синтезированные соединения имели чистоту $\geq 95\%$, если не указано иное.

Сокращения

x=указание на то, что количество растворителя или реагента, предшествующее «x», используется в методике столько раз, сколько указано после «x».

$^{\circ}\text{C}$ =градусов Цельсия

^1H ЯМР=спектр протонного ядерного магнитного резонанса

AcOH=уксусная кислота

Woc_2O =ди-трет-бутилдикарбонат

конц.=концентрированный

д=дублет

ДХМ=дихлорметан

DIAD=диизопропилазодикарбоксилат

DIPEA=N, N-диизопропилэтиламин

ДМФ=N, N-диметилформамид

EA=этилацетат

ESI=ионизация электрораспылением

г=грамм(ов)

ч=час(ов)

НАТУ=(1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат, гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ-МС=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

М=масса

m/z=отношение масса-заряд

MeCN=ацетонитрил

MeOH=метанол

MeONa=метоксид натрия

мг=миллиграмм(ов)

мл=миллилитр

ммоль=миллимоль (миллимолей)

моль=моль (молей)

МС=масс-спектр

NBS=N-бромсукцинмиид

набл.=наблюдаемый

PCu₃=трициклогексилфосфин

Pd(AcO)₂=ацетат палладия(II)

Pd(dppf)Cl₂=(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) дихлорид

PE=петролейный эфир

ppm=частей на миллион

PTSA=пара-толуолсульфокислота

к.т.=комнатная температура

СФХ=сверхкритическая флюидная хроматография

c=синглет

t=триплет

TBAF=тетрабутиламмония фторид

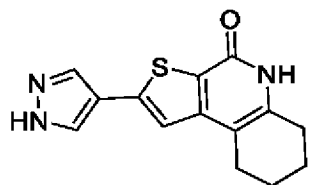
ТФУК=трифторуксусная кислота

ТГФ=тетрагидрофуран

ТСХ=тонкослойная хроматография

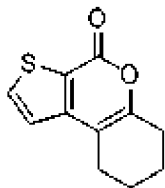
Trisphos=рац-2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтил

Пример 1 - Соединение 1: 2-(1H-Пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-c]хинолин-4(5H)-он



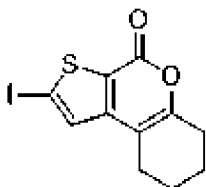
Соединение 1

Стадия А: 6,7,8,9-Тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



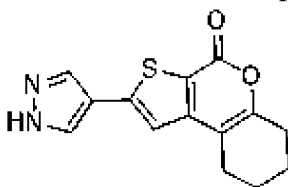
К раствору метил-3-бромтиофен-2-карбоксилата (1,00 г, 4,52 ммоль, 1,0 экв.), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана (787 мг, 1,36 ммоль, 0,3 экв.), карбоната цезия (3,68 г, 11,30 ммоль, 2,5 экв.), метабисульфита натрия (172 мг, 0,90 ммоль, 0,2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (824 мг, 0,90 ммоль, 0,20 экв.) в толуоле (40,0 мл) добавляли циклогексанон (888 мг, 9,04 ммоль, 2,0 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 16 ч под N₂. Растворитель концентрировали досуха и остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE), получая 6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он (600 мг, 64%). МС набл. (ESI⁺): 207,0 [(M+H)⁺].

Стадия В: 2-Йод-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



К раствору 6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-она (400 мг, 1,94 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли (диизопропиламино)литий (2 М в ТГФ, 1,1 мл, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С, затем прибавляли I₂ (492 мг, 1,94 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С, затем гасили водным Na₂SO₃ (10 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл × 3), и объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), осушали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE), получая 2-йод-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он (300 мг, 46%). МС набл. (ESI⁺): 333,1 [(M+H)⁺].

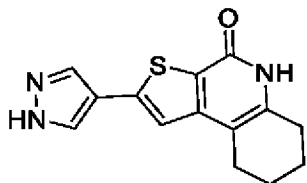
Стадия С: 2-(1Н-Пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



К раствору 2-йод-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-она (300 мг, 903 мкмоль, 1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (175 мг, 900 мкмоль, 1,0 экв.), карбоната натрия (287,18 мг, 2,71 ммоль, 3,0 экв.) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (129 мг, 270,96 мкмоль, 0,3 экв.) в воде (2,0 мл) и 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (132 мг, 181 мкмоль, 0,20 экв.) при

к.т. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C в микроволновом реакторе, затем концентрировали, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE), получая 2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (230 мг, 93%). МС набл. (ESI⁺): 273,2 [(M+H)⁺].

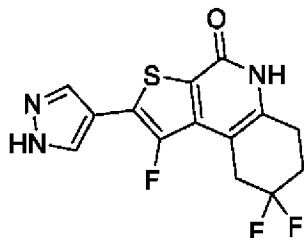
Стадия D: 2-(1H-Пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 1):



Соединение 1

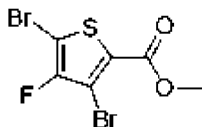
К раствору 2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-она (230 мг, 844,59 мкмоль, 1,0 экв.) в метаноле (2,0 мл) добавляли водный раствор аммиака (6,0 мл, 28% мас./мас.). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C в запаянной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДМФ и очищали препаративной ВЭЖХ, получая 2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (14 мг, 6,0%). МС набл. (ESI⁺): 272,1 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,19 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,28 (шир.с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,42 (с, 1H), 2,67-2,62 (м, 2H), 2,53-2,50 (м, 2H), 1,75 (с, 4H).

Пример 2 - Соединение 2: 1,8,8-Трифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4-он



Соединение 2

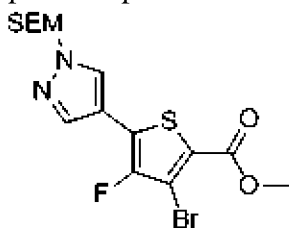
Стадия A: Метил-3,5-дибром-4-фтортиофен-2-карбоксилат:



К раствору метил-4-фтортиофен-2-карбоксилата (1,00 г, 6,24 ммоль, 1,0 экв.) в четыреххлористом углероде (5,0 мл) добавляли FeBr₃ (1,29 г, 4,37 ммоль, 1,0 экв.) и бром (39,9 г, 250 ммоль, 20,0 мл, 40,0 экв.) при 25°C и смесь перемешивали в течение 16 ч при 25 °C. Смесь концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-15% EtOAc в PE), получая метил-3,5-дибром-4-фтортиофен-2-карбоксилат (480 мг, 24,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,91 (с, 3H).

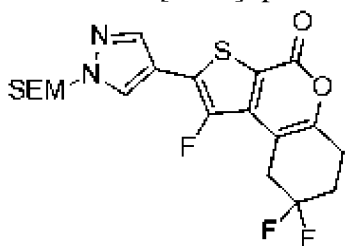
Стадия B: Метил-3-бром-4-фтор-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-

ил]тиофен-2-карбоксилат:



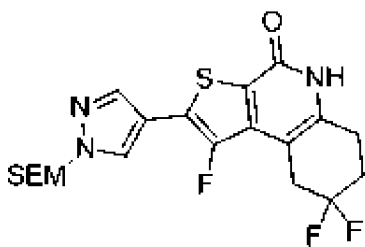
Раствор ацетата палладия(II) (8 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана (22 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (10,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 мин под N₂. К смеси добавляли метил-3,5-дибром-4-фтортиофен-2-карбоксилат (240 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.), триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан (367 мг, 1,13 ммоль, 1,5 экв.) и трикалийортофосфат (481 мг, 2,26 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C под N₂. Смесь затем концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-30% EtOAc в PE), получая метил-3-бром-4-фтор-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилат (168 мг, 51%). МС набл. (ESI⁺): ⁷⁹Br/⁸¹Br 435,3/437,3 [(M+H)⁺].

Стадия C: 1,8,8-Трифтор-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-7,9-дигидро-6H-тиено[2,3-с]хромен-4-он



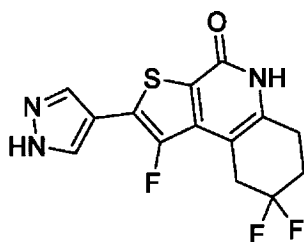
К раствору метил-3-бром-4-фтор-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилата (464 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100,0 мл) добавляли трис(дифенилиденацетон)дипалладий (98 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (93 мг, 0,16 ммоль, 0,15 экв.), карбонат цезия (1,0 г, 3,20 ммоль, 3,0 экв.), метабисульфит натрия (20 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) и 4,4-дифторциклогексанон (429 мг, 3,20 ммоль, 3,0 экв.). Смесь продували N₂, затем нагревали до 105°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-30% EtOAc в PE), получая продукт 1,8,8-трифтор-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-7,9-дигидро-6H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (217 мг, 44%). МС набл. (ESI⁺): 457,3 [(M+H)⁺].

Стадия D: 1,8,8-Трифтор-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-5,6,7,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4-он:



К раствору 1,8,8-трифтор-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-7,9-дигидро-6Н-тиено[2,3-с]хромен-4-она (110 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли гидроксид аммония (4,5 г, 128 ммоль, 5,0 мл, 320 экв.) при 25°C и смесь перемешивали в течение 8 ч при 95°C под микроволновым облучением. Раствор охлаждали и концентрировали, получая 1,8,8-трифтор-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-5,6,7,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (109 мг, неочищенный), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС набл. (ESI⁺): 456,3 [(M+H)⁺].

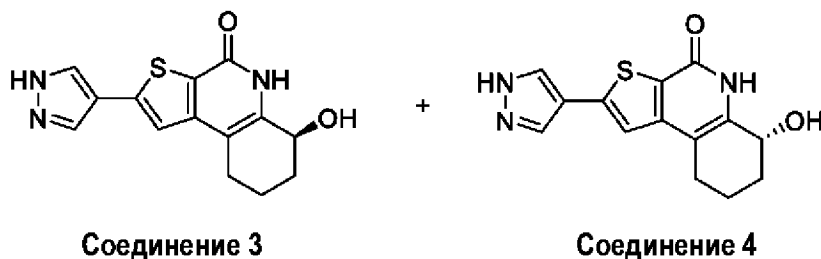
Стадия E: 1,8,8-Трифтор-2-(1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 2):



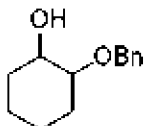
Соединение 2

К раствору 1,8,8-трифтор-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-5,6,7,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-она (109 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (5,9 г, 52 ммоль, 4,0 мл, 220 экв.), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% MeOH в ДХМ), получая неочищенный продукт. Остаток дополнительно очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (C18 SiO₂, 0-40% MeCN, 0,1% FA (муравьиной кислоты) в воде), получая 1,8,8-трифтор-2-(1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (22 мг, 28%). МС набл. (ESI⁺): 326,2 [(M+H)⁺].

Примеры 3 и 4 - Соединения 3 и 4: (S)-6-Гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 3) и (R)-6-гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 4) (стереохимия Соединений 3 и 4 указана произвольно)

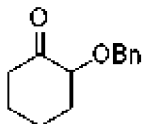


Стадия А: 2-Бензилоксициклогексанол:



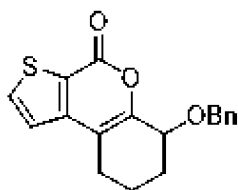
ВnOH (910 мг, 20 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии NaH (820 мг, 21,4 ммоль, 60% в минеральном масле, 2,0 экв.) в безводном ДМФ (25 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа до добавления 7-оксабицикло[4.1.0]гептан (1,0 г, 10 ммоль, 1,0 экв.). Смесь нагревали до 60°С в течение 2 ч, затем охлаждали. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE), получая 2-бензилоксициклогексанол (1,0 г, 48%). МС набл. (ESI⁺): 207,3 [(M+H)⁺].

Стадия В: 2-Бензилоксициклогексанон:



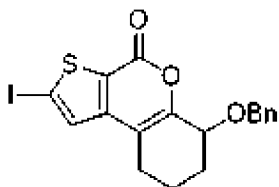
Оксалилхлорид (738 мг, 5,82 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в безводном ДХМ (5,0 мл) под атмосферой азота и охлаждали до -78 °С. Раствор ДМСО (909 мг, 11,6 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ДХМ (5,0 мл) добавляли по каплям, и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. 2-Бензилоксициклогексанол (1,0 г, 4,85 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДХМ (5,0 мл) добавляли по каплям с образованием белого осадка. Смесь перемешивали в течение 30 мин, подогревали до -60 °С, и добавляли по каплям безводный триэтиламин (2,5 г, 24 ммоль, 3,4 мл, 1,0 экв.). Смесь выдерживали при -60°С в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE), получая 2-бензилоксициклогексанон (770 мг, 78%). МС набл. (ESI⁺): 205,2 [(M+H)⁺].

Стадия С: 6-(Бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хромен-4-он:



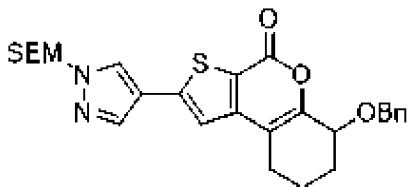
К раствору метил-3-бромтиофен-2-карбоксилата (1,0 г, 4,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли 2-бензилоксициклогексанон (1,4 г, 6,8 ммоль, 1,5 экв.), трис(дibenзилиденацетон)дипалладий (414 мг, 0,45 ммоль, 0,1 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (785 мг, 1,36 ммоль, 0,30 экв.), карбонат цезия (3,0 г, 9,1 ммоль, 2,0 экв.) и метабисульфит натрия (170 мг, 0,90 ммоль, 0,20 экв.). Реакцию продували азотом и перемешивали в течение 3 ч при 105 °С. Смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE), получая 6-(бензилокси)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хромен-4-он (450 мг, 32%). МС набл. (ESI⁺): 313,3 [(M+H)⁺].

Стадия D: 6-(Бензилокси)-2-йод-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хромен-4-он



К раствору 6-бензилокси-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хромен-4-она (350 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) и I₂ (569 мг, 2,24 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2 М в ТГФ, 2,2 мл, 4,0 экв.) при -65 °С. Смесь перемешивали при -65 °С в течение 1 ч, затем гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE), получая 6-(бензилокси)-2-йод-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хромен-4-он (300 мг, 61%). МС набл. (ESI⁺): 439,3 [(M+H)⁺].

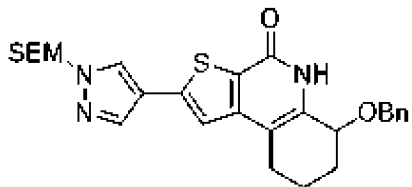
Стадия E: 6-(Бензилокси)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тиазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



Суспензию триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силана (444 мг, 1,37 ммоль, 1,2 экв.), 6-(бензилокси)-2-йод-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хромен-4-она (500 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (80 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.), X-Phos (104 мг, 0,22 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (1,08 г, 3,30 ммоль, 3,0 экв.) в смеси 1,4-диоксана (15,0 мл) и H₂O (5,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали досуха и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-

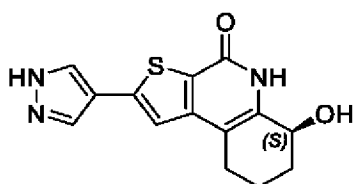
70% EtOAc в РЕ), получая 6-(бензилокси)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он (450 мг, 80%). МС набл. (ESI^+): 509,7 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия F: 6-(Бензилокси)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он:

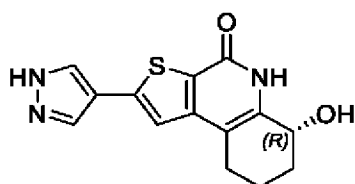


Суспензию 6-(бензилокси)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-она (500 мг, 1,32 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH (7,0 мл) и 25% водного раствора аммиака (7,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч. Образующееся твердое вещество фильтровали, промывали MeOH и сушили, получая 6-(бензилокси)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (250 мг, 50%). МС набл. (ESI^+): 508,7 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Стадия G: (S)-6-Гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 3) и (R)-6-гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 4):



Соединение 3

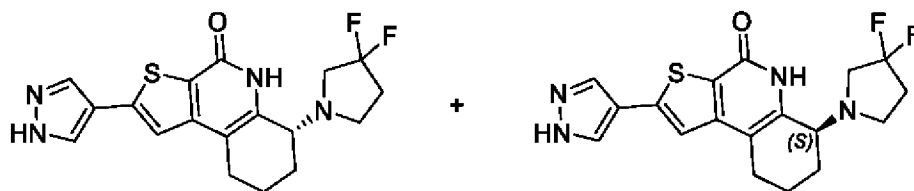


Соединение 4

Раствор 6-бензилокси-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-тиено[2,3-с]хинолин-4-она (250 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте (10,0 мл) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли, и к остатку добавляли NH_3 (7 М в MeOH, 5,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая 6-гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (60 мг, 40%). МС набл. (ESI^+): 288,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Рацемический продукт разделяли хиральной СФХ, получая каждый энантиомер. (S)-6-Гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 3): МС набл. (ESI^+): 288,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. (R)-6-Гидрокси-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 4): МС набл. (ESI^+): 288,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,20 (с, 1Н), 10,82 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 5,22 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 4,49-4,46 (м, 1Н), 2,70-2,65 (м, 1Н), 2,51-2,49 (м, 1Н), 1,89-1,82 (м, 2Н), 1,78-1,69 (м, 2Н).

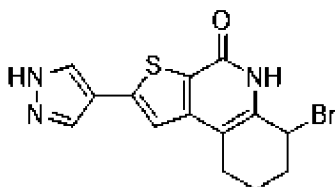
Примеры 5 и 6 - Соединения 5 и 6: (R)-6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 5) и (S)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 6). (стереохимия Соединений 5 и 6 указана произвольно)



Соединение 5

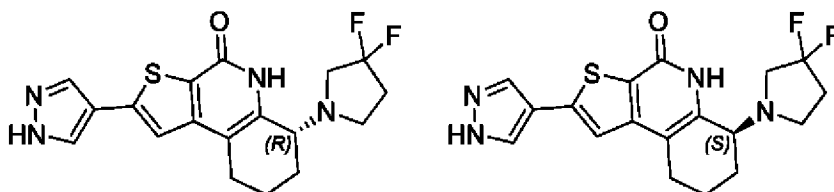
Соединение 6

Стадия А: 6-Бром-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



Суспензию 6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-тиено[2,3-с]хинолин-4-она (120 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в TMSBr (8,0 мл) перемешивали в запаянной пробирке при 80°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, и остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС набл. (ESI⁺): 302,4 [(M-Br+OCH₃)+H]⁺.

Стадия В: (R)-6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 5) и (S)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 6):



Соединение 5

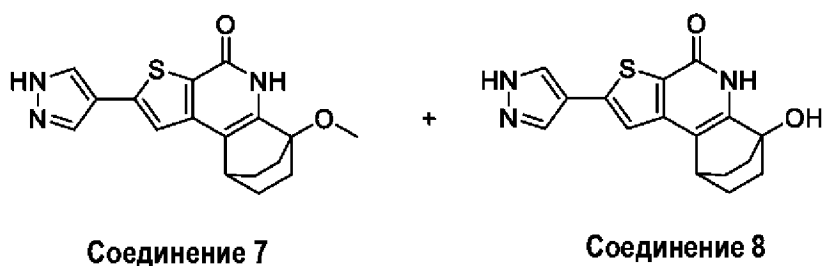
Соединение 6

Суспензию 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (1,9 г, 14 ммоль, 20 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (1,8 г, 13,88 ммоль, 20,0 экв.) в MeCN (10,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат добавляли в закрытый сосуд, содержащий 6-бром-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-тиено[2,3-с]хинолин-4-он (200 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.). В сосуд добавляли NaI (103 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-100% EtOAc в PE), получая

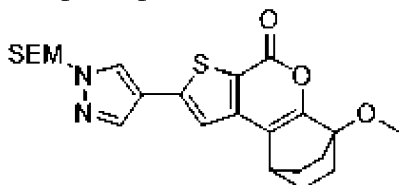
рацемический 6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (60 мг, 19%). МС набл. (ESI^+): 377,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (R)-6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 5): МС набл. (ESI^+): 377,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,20 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,73 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,87-2,78 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 2H), 2,30-2,22 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 1H). (S)-6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 6): МС набл. (ESI^+): 377,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 7 и 8 - Соединения 7 и 8: 6-Метокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 7) и 6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 8).

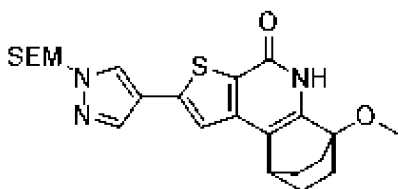


Стадия А: 6-Метокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-он:



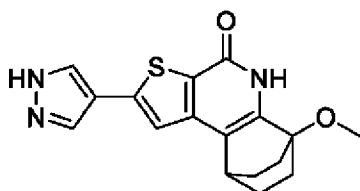
Карбонат цезия (230 мг, 720 мкмоль, 3,0 экв.) и Sphos-Pd-G₃ (37 мг, 48 мкмоль, 0,2 экв.) добавляли к раствору метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (100 мг, 240 мкмоль, 1,0 экв.) и 1-метоксибицикло[2.2.2]октан-2-она (74 мг, 480 мкмоль, 2,0 экв., синтезирован в соответствии с процедурой, описанной в WO2007070201) в толуоле (6,0 мл). Смесь нагревали при 105°C под азотом в течение 8 ч, после чего концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-25% EtOAc в PE), получая 6-метокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-он (32 мг, 24%, чистота 82%). МС набл. (ESI^+): 459,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия В: 6-Метокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



К раствору 6-метокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-она (20 мг, 44 мкмоль, 1,0 экв.) в изопропанол (3,0 мл) добавляли водный раствор аммиака (17% мас./мас., 12,0 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂ 0-5% MeOH в ДХМ), получая 6-метокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (10 мг, 24%, чистота 48%). МС набл. (ESI⁺): 458,4 [(M+H)⁺].

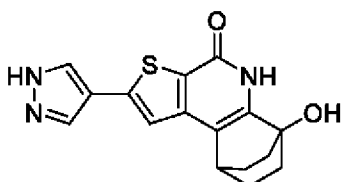
Стадия С: 6-Метокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 7):



Соединение 7

Раствор 6-метокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (28 мг, чистота ок. 50%, 29 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) охлаждали до 0 °С, после чего добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ, получая 6-метокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 7, 5 мг, 51%). МС набл. (ESI⁺): 328,1 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,16 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,59 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,40-3,92 (м, 1H), 2,12 (т, J=10,4 Гц, 2H), 1,88 (т, J=10,4 Гц, 2H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,36-1,31 (м, 2H).

Стадия D: 6-Гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 8):

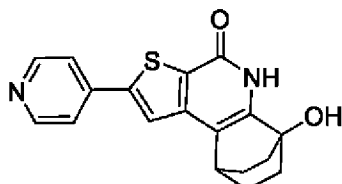


Соединение 8

Раствор 6-метокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (55 мг, 120 мкмоль, 1,0 экв.) в НВг (40% водн., 5,0 мл) нагревали до

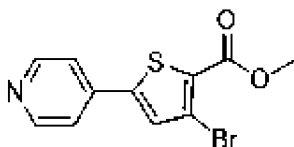
100°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (C18 SiO₂, 0-40% MeCN в воде, 0,1% NH₄HCO₃ в воде), получая 6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Пример 8, 16,2 мг, 31%). МС набл. (ESI⁺): 314,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,17 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,14 (шир.с, 2H), 7,58 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 3,30 (с, 1H), 1,84-1,80 (м, 4H), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 4H).

Пример 9 - Соединение 9: 6-Гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он



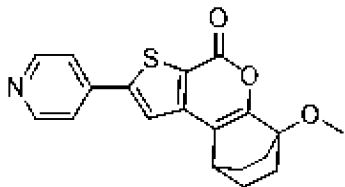
Соединение 9

Стадия А: Метил-3-бром-5-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат:



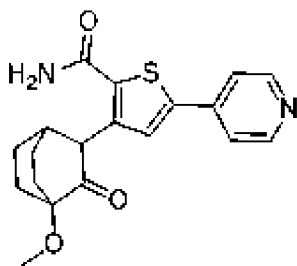
Карбонат цезия (210 мг, 680 мкмоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (240 мг, 330 мкмоль, 1,0 экв.) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (160 мг, 330 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору метил-3,5-дибромтиофен-2-карбоксилата (100 мг, 330 мкмоль, 1,0 экв.) и 4-пиридилбороновой кислоты (45 мг, 370 мкмоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (10,0 мл). Смесь дважды дегазировали N₂, после чего нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, затем очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-25% EtOAc в PE), получая метил-3-бром-5-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат (65 мг, 56%). МС набл. (ESI⁺): 298,0 [(M+H)⁺].

Стадия В: 6-Метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-он:



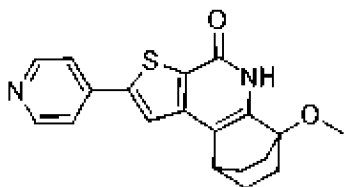
Карбонат цезия (330 мг, 1,0 ммоль, 3,0 экв.) и Sphos-Pd-G3 (52 мг, 67 мкмоль, 0,2 экв.) добавляли к раствору метил-3-бром-5-(4-пиридил)тиофен-2-карбоксилата (100 мг, 340 мкмоль, 1,0 экв.) и 1-метоксибицикло[2.2.2]октан-2-она (100 мг, 670 мкмоль, 2,0 экв.) в толуоле (4,0 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч под азотом, концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% MeOH в ДХМ), получая 6-метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-он (21 мг, 16%, чистота 82%). МС набл. (ESI⁺): 340,4 [(M+H)⁺].

Стадия С: 6-Метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-он:



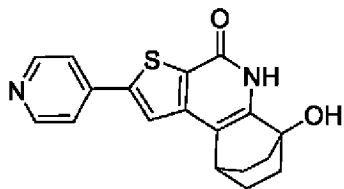
К раствору 6-метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-она (15 мг, 44,19 мкмоль, 1,0 экв.) в изопропанол (4,0 мл) добавляли водный раствор аммиака (25% мас./мас., 16,0 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo*, получая 6-метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-6,9-этанотиено[2,3-с]хромен-4-он (15 мг, неочищенный), который использовали без дополнительной очистки. МС набл. (ESI⁺): 357,3 [(M+H)⁺].

Стадия D: 6-Метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он:



Неочищенный 3-(4-метокси-3-оксобицикло[2.2.2]октан-2-ил)-5-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид (30 мг) растворяли в толуоле (4,0 мл) и п-толуолсульфокислоте (3 мг, 17 мкмоль, 0,20 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, после чего добавляли NaHCO₃ (насыщ. водн. 10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл), и объединенные органические слои осушали над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрирование *in vacuo* давало 6-метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (28 мг, неочищенный), который использовали без дополнительной очистки. МС набл. (ESI⁺): 339,2 [(M+H)⁺].

Стадия E: 6-Гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 9):

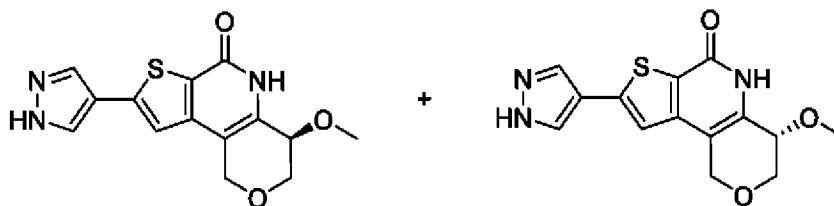


Соединение 9

Раствор 6-метокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-она (30 мг, 89 мкмоль) в НВг (48% водн., 4,0 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч, концентрировали *in vacuo*, и очищали препаративной ВЭЖХ, получая 6-

гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-этанотиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 9, 11 мг, 38%). МС набл. (ESI⁺): 325,1 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 10,59 (с, 1H), 8,68-8,67 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,82-7,81 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 3,43-3,41 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 4H), 1,46-1,43 (м, 4H).

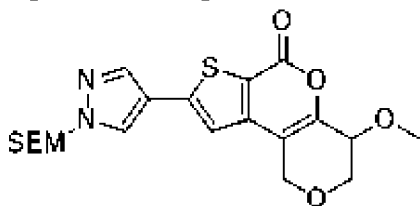
Примеры 10 и 11 - Соединения 10 и 11: (R)-4-Метокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 10) и (S)-4-метокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 11) (стереохимия указана произвольно)



Соединение 10

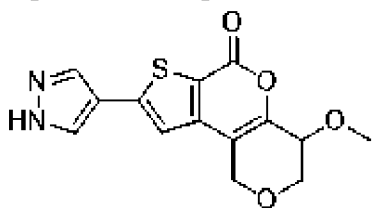
Соединение 11

Стадия А: 4-Метокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он



К раствору метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (300 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв., получен аналогично Соединению 9, Стадия А) и 3-метокситетрагидропиран-4-она (190 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв., синтез описан в WO2005014537) в толуоле (7,0 мл) добавляли метабисульфит натрия (14 мг, 72 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (700 мг, 2,2 ммоль, 3,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (130 мг, 0,14 ммоль, 0,2 экв.) и ксантофос (170 мг, 0,29 ммоль, 0,4 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, концентрировали, и очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-25% EtOAc в PE), получая 4-метокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (160 мг, 51%). МС набл. (ESI⁺): 435,4 [(M+H)⁺].

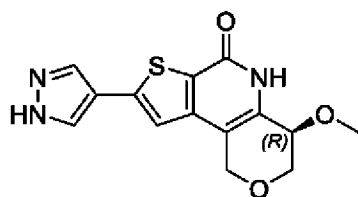
Стадия В: 4-Метокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



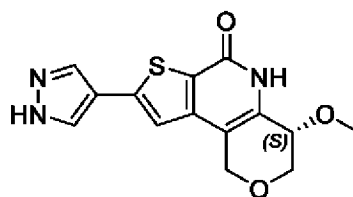
Раствор 4-метокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-

дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (160 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в 1:4 трифторуксусной кислоте/ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь концентрировали, получая 4-метокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (112 мг, неочищенный) который использовали без дополнительной очистки. МС набл. (ESI⁺): 305,2 [(M+H)⁺].

Стадия С: (*R*)-4-Метокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 10) и (*S*)-4-метокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 11):



Соединение 10

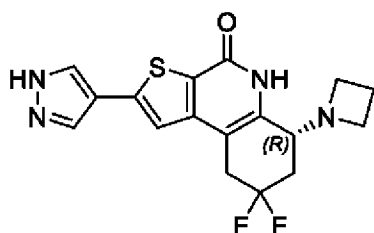


Соединение 11

Раствор 4-метокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (110 мг, 1,0 экв.) в NH₄OH/MeOH=1/1 (10 мл) перемешивали 6 ч при 100°C в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ, получая рацемический 4-метокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (75 мг, 77%). МС набл. (ESI⁺): 304,2 [(M+H)⁺].

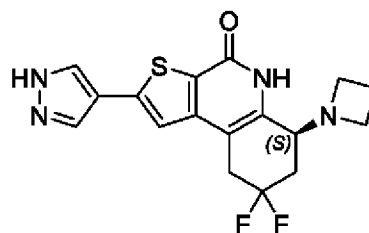
Индивидуальные энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (*R*)-4-Метокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 10): МС набл. (ESI⁺): 304,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 11,53 (с, 1H), 8,30 (шир.с, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,88-4,69 (м, 1H), 4,64-4,46 (м, 1H), 4,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,70 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H). (*S*)-4-Метокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 11): МС набл. (ESI⁺): 304,2 [(M+H)⁺].

Примеры 12 и 13 - Соединения 12 и 13: (*S*)-6-(Азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*]хинолин-4(5H)-он (Соединение 12) и (*R*)-6-(азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-*c*]хинолин-4(5H)-он (Соединение 13) (стереохимия указана произвольно)



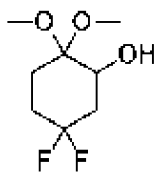
Соединение 12

+



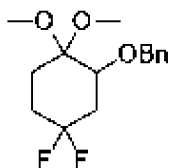
Соединение 13

Стадия А: 5,5-Дифтор-2,2-диметоксициклогексанол:



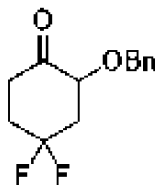
4,4-Дифторциклогексанон (4,0 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) и КОН (4,0 г, 72 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в MeOH (80,0 мл). Смесь охлаждали до 0 °С, и раствор I₂ (8,3 г, 33 ммоль, 1,1 экв. в 100,0 мл MeOH) добавляли по каплям в течение 1 ч. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, концентрировали *in vacuo*, и маслянистую жидкость суспендировали в 80 мл ДХМ. Осадок отфильтровывали и раствор концентрировали, получая неочищенный 5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексанол (4,2 г, неочищенный).

Стадия В: (((5,5-Дифтор-2,2-диметоксициклогексил)окси)метил)бензол



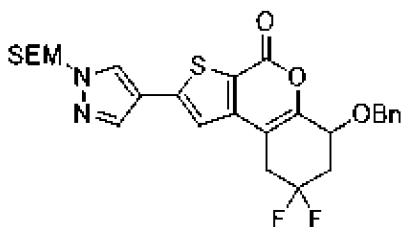
Гидрид натрия (610 мг, 15 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,2 экв.) добавляли к раствору BnBr (2,8 г, 17 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФ (30,0 мл) при 0 °С. Через 30 мин добавляли 5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексанол (2,5 г неочищенный, 13 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-12% EtOAc в PE), получая (((5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексил)окси)метил)бензол (3,2 г, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,37-7,25 (м, 5H), 4,72 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,70 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,11-1,74 (м, 5H).

Стадия С: 2-(Бензилокси)-4,4-дифторциклогексан-1-он:



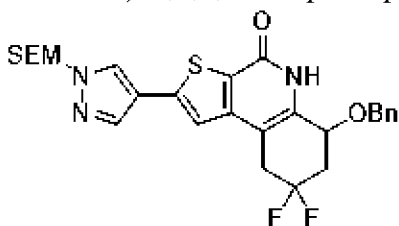
К раствору (((5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексил)окси)метил)бензола (2,2 г, 7,7 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (60,0 мл) добавляли I₂ (195 мг, 768 мкмоль, 0,1 экв.). Через 30 мин добавляли Na₂S₂O₃ (насыщ. водн.), и водную фазу экстрагировали ДХМ (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали Na₂S₂O₃ (насыщ. водн.), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% EtOAc в PE), получая 2-(бензилокси)-4,4-дифторциклогексан-1-он (1,3 г, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm: 7,36-7,25 (м, 5H), 4,85 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,51 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 2,75-2,14 (м, 6H).

Стадия D: 6-(Бензилокси)-8,8-дифтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



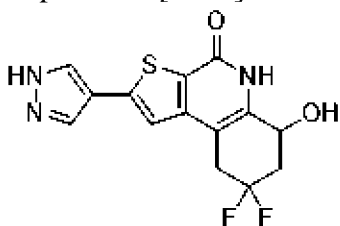
К раствору метил-3-бром-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилата (400 мг, 960 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(бензилокси)-4,4-дифторциклогексан-1-она (460 мг, 1,9 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (80,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (940 мг, 2,9 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180 мг, 190 мкмоль, 0,2 экв.), ксантфос (170 мг, 270 мкмоль, 0,3 экв.) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (54 мг, 290 мкмоль, 0,3 экв.). Смесь перемешивали и нагревали при 105°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiO_2 , 0-28% EtOAc в PE), получая 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (360 мг, 55%). МС набл. (ESI^+): 545,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия E: 6-(Бензилокси)-8,8-дифтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хиолин-4(5H)-он:



К раствору 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-она (150 мг, 200 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (8,0 мл) добавляли водный раствор аммиака (30% мас./мас., 8,0 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 95°C в течение 8 ч, затем охлаждали. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл $\times$ 3) и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-4% MeOH в ДХМ) давала 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хиолин-4(5H)-он (90 мг, 69%). МС набл. (ESI^+): 544,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

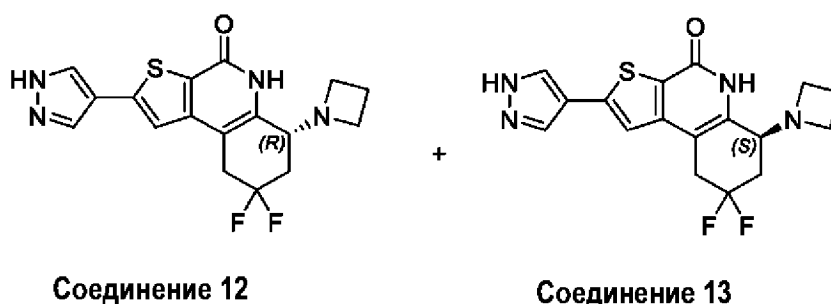
Стадия F: 8,8-Дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хиолин-4(5H)-он:



Раствор 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хиолин-4(5H)-она (200 мг, 367 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (12,0 мл) охлаждали до 0°C и добавляли BCl_3 (1 М в н-гексане, 3,68 мл, 3,68 экв.)

ммоль, 10 экв.). Через 1 ч при 0°C добавляли MeOH (3,0 мл) и раствор концентрировали, получая твердое вещество. Растирание (1:1 н-гексан/MeOH) давало 8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (110 мг, выход 92%) с чистотой, достаточной для следующей стадии. МС набл. (ESI⁺): 324,1 [(M+H)⁺].

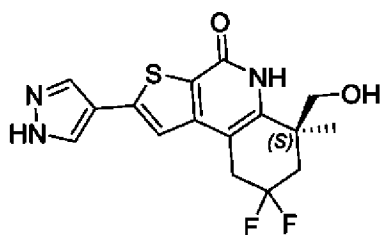
Стадия G: (R)-6-(Азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 12) и (S)-6-(азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 13):



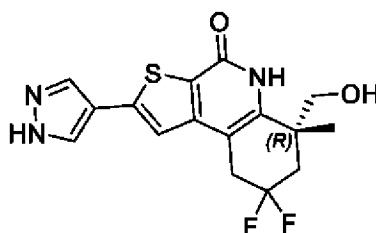
К 8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-ону (70 мг, 190 мкмоль, 1,0 экв.) медленно прибавляли SOCl₂ (2,5 г, 21 ммоль, 1,5 мл, 11 экв.) при к.т. Через 4 ч смесь концентрировали. Концентрат, который содержал 6-хлор-8,8-дифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он, растворяли в MeCN (3,0 мл), и добавляли KI (241 мг, 1,45 ммоль, 10,0 экв.) и азетидин (170 мг, 2,9 ммоль, 20,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 ч при к.т., после чего концентрировали и очищали обращеннофазовой хроматографией, получая 6-(азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (34 мг, 55%, чистота 85%). МС набл. (ESI⁺): 363,3 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (R)-6-(Азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 12): МС набл. (ESI⁺): 363,4 [(M+H)⁺]. (S)-6-(Азетидин-1-ил)-8,8-дифтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 13): МС набл. (ESI⁺): 363,3 [(M+H)⁺].

Примеры 14 и 15 - Соединения 14 и 15: (S)-8,8-Дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 14) и (R)-8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 15) (стереохимия указана произвольно)

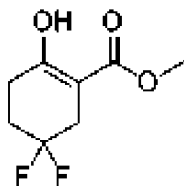


Соединение 14



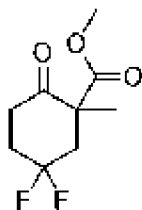
Соединение 15

Стадия А: Метил-5,5-дифтор-2-гидроксциклогекс-1-ен-1-карбоксилат:



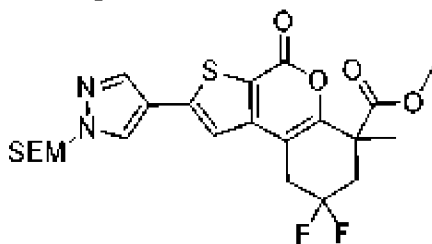
Раствор 4,4-дифторциклогексанона (2,0 г, 15 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (4,0 мл) добавляли к находящейся при 0°C суспензии NaH (430 мг, 18 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,2 экв.) в ДМФ (13,0 мл). Через 30 мин при 0°C добавляли раствор диметилкарбоната (1,6 г, 18 ммоль, 1,5 мл, 1,2 экв.) в ДМФ (3,0 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, после чего прибавляли NH₄Cl (насыщ. водн.). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои осушали (Na₂SO₄), концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% EtOAc в PE), получая метил-5,5-дифтор-2-гидроксциклогекс-1-ен-1-карбоксилат (2,0 г, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 12,17 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,74 (т, J=14,4 Гц, 2H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,17-2,07 (м, 2H).

Стадия В: Метил-5,5-дифтор-1-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксилат:



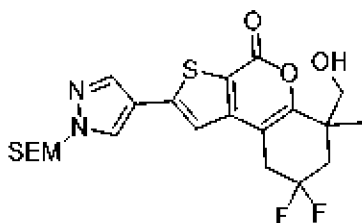
В колбу, содержащую метил-5,5-дифтор-2-гидроксциклогекс-1-ен-1-карбоксилат (1,0 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (12,0 мл), добавляли K₂CO₃ (2,7 г, 19 ммоль, 3,0 экв.) и йодметан (2,7 г, 19 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч, после чего добавляли воду. Смесь экстрагировали простым т-бутилметилловым эфиром (30 мл × 3) и объединенные органические слои промывали водой, рассолом, и осушали (Na₂SO₄). Фильтрация, концентрирование *in vacuo*, и очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-15% EtOAc в PE) давали метил-5,5-дифтор-1-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксилат (800 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,76 (с, 3H), 3,09-2,88 (м, 2H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,26-1,98 (м, 2H), 1,37 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Стадия C: Метил-8,8-дифтор-6-метил-4-оксо-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-6-карбоксилат:



К раствору метил-3-йод-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 430 мкмоль, 1,0 экв.) и метил-5,5-дифтор-1-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксилата (180 мг, 860 мкмоль, 2,0 экв.) в толуоле (12,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (420 мг, 1,3 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 мг, 86 мкмоль, 0,2 экв.), ксантфос (74 мг, 130 мкмоль, 0,30 экв.) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (16 мг, 86 мкмоль, 0,2 экв.). Смесь нагревали в микроволновом реакторе до 105°C в течение 2 ч, после чего охлаждали, концентрировали и очищали (SiO_2 , 0-32% EtOAc в PE). Материал дополнительно очищали обращеннофазовой хроматографией, получая метил-8,8-дифтор-6-метил-4-оксо-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-6-карбоксилат (100 мг, 46%). МС набл. (ESI^+): 511,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

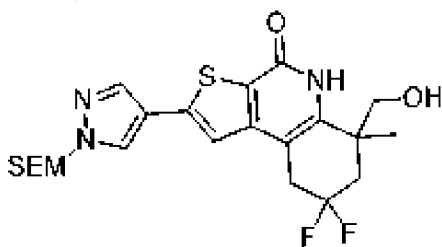
Стадия D: 8,8-Дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



К охлажденному (0 °C) раствору метил-8,8-дифтор-6-метил-4-оксо-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (100 мг, 200 мкмоль, 1,0 экв.) в EtOH (12,0 мл) добавляли CaCl_2 (45 мг, 410 мкмоль, 2,0 экв.). Через 10 мин добавляли NaBH_4 (116 мг, 3,08 ммоль, 15,0 экв.) и ледяную баню удаляли. Смесь перемешивали в течение 20 мин при к.т., после чего охлаждали до 0°C и добавляли NH_4Cl (насыщ. водн.). Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл $\times$ 3) и объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 0-70% EtOAc в PE) давала 8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он (55 мг, 48%). МС набл. (ESI^+): 483,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

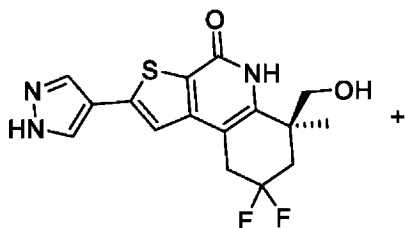
Стадия E: 8,8-Дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он:

c]хиолин-4(5H)-он:

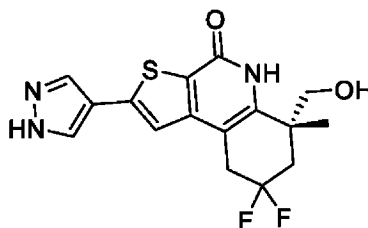


К раствору 8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-*c*]хромен-4-она (98 мг, 200 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли водный раствор аммиака (5,0 мл, 30% мас./мас.). Смесь нагревали в микроволновом реакторе до 95°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке (SiO₂ 0-7% MeOH в ДХМ), получая 8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хиолин-4(5H)-он (68 мг, 56%). МС набл. (ESI⁺): 482,4 [(M+H)⁺].

Стадия F: (*S*)-8,8-Дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хиолин-4(5H)-он (Соединение 14) и (*R*)-8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хиолин-4(5H)-он (Соединение 15):



Соединение 14



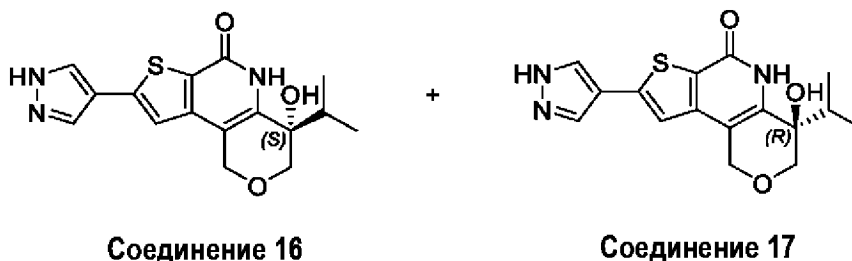
Соединение 15

К охлажденному (0 °C) раствору 8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хиолин-4(5H)-она (43 мг, 89 мкмоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Смесь подогревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч, после чего концентрировали *in vacuo* и очищали обращеннофазовой хроматографией, получая 8,8-дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хиолин-4(5H)-он (22 мг, 69%). МС набл. (ESI⁺): 352,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ ppm 13,22 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 3,84 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,41 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,29-3,13 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,30 (с, 3H).

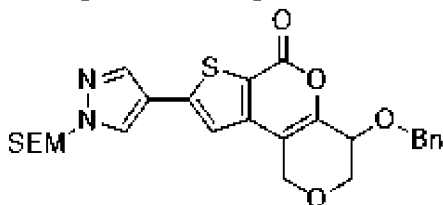
Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ, получая каждый энантиомер. (*S*)-8,8-Дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хиолин-4(5H)-он (Соединение 14): МС набл. (ESI⁺): 352,1 [(M+H)⁺]. (*R*)-8,8-Дифтор-6-(гидроксиметил)-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-

тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 15): МС набл. (ESI⁺): 352,1 [(M+H)⁺].

Примеры 16 и 17 - Соединения 16 и 17: (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-б]тиено[3,2-д]пиридин-6-он (Соединение 16) и (R)-4-гидрокси-4-изопропил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-б]тиено[3,2-д]пиридин-6-он (Соединение 17)

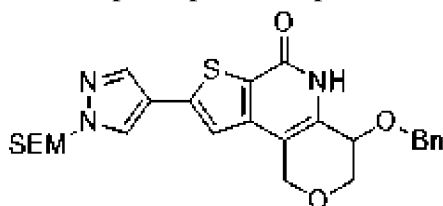


Стадия А: 4-(Бензилокси)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-тирано[4,3-б]тиено[3,2-д]тиран-6-он:



К раствору метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (5,0 г, 12 ммоль, 1,0 экв.) и 3-(бензилокси)тетрагидро-4Н-пиран-4-она (4,9 г, 24 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (600 мл) добавляли Na₂S₂O₅ (228 мг, 1,20 ммоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (12 г, 36 ммоль, 3,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (2,19 г, 2,40 ммоль, 0,20 экв.) и ксантфос (2,8 г, 4,8 ммоль, 0,40 экв.). Смесь дважды дегазировали N₂, затем перемешивали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали in vacuo, и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-60% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-б]тиено[3,2-д]пиран-6-он (3,5 г, 38% выход, чистота 81%). МС набл. (ESI⁺): 511,5 [(M+H)⁺].

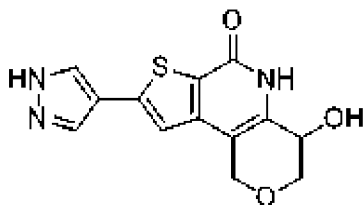
Стадия В: 4-(Бензилокси)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-тирано[4,3-б]тиено[3,2-д]тиридин-6-он:



Раствор 4-(бензилокси)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-б]тиено[3,2-д]пиран-6-она (1,00 г, 1,6 ммоль, чистота 81%, 1,0 экв.) и NH₄OH (6 мл) в MeOH (6,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч с

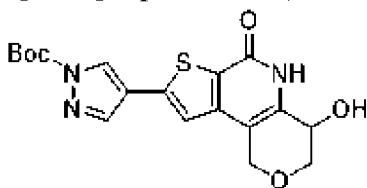
микроволновым нагревом. Смесь концентрировали *in vacuo*, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая 4-(бензилокси)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (560 мг, 68%). МС набл. (ESI^+): 510,2 [(M+H)⁺].

Стадия С: 4-Гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он:



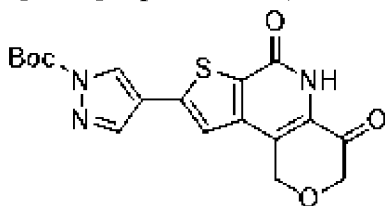
К раствору 4-(бензилокси)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-она (300 мг, 590 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли BCl_3 (1 М в гексане, 5,9 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем концентрировали *in vacuo*, получая 4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (170 мг, неочищенный) который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС набл. (ESI^+): 290,0 [(M+H)⁺].

Стадия D: трет-Бутил-4-(4-гидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат:



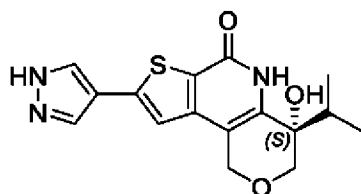
К суспензии 4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-она (170 мг, неочищенный) в ДМФ (2,0 мл) добавляли триметиламин (119 мг, 1,18 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (36 мг, 290 мкмоль, 0,5 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (130 мг, 590 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc/ТГФ (10:1, 15 мл × 2). Объединенные органические слои сушили, фильтровали, концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая трет-бутил-4-(4-гидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (130 мг, 56% за 2 стадии). МС набл. (ESI^+): 390,0 [(M+H)⁺].

Стадия E: трет-Бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат:

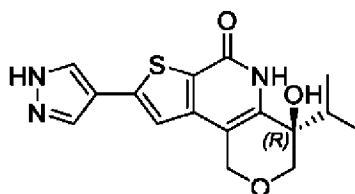


Периодинан Десса-Мартина (425 мг, 1,00 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-4-(4-гидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (130 мг, 334 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) и ДМФ (3,0 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли насыщенный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.) и NaHCO_3 (водн.) вместе с водой (10 мл). Смесь экстрагировали ДХМ/MeOH (10:1, 20 мл $\times$ 3), и объединенные органические слои осушали, фильтровали, концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая трет-бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (70 мг, 54%). МС набл. (ESI^+): 388,0 [(M+H)⁺].

Стадия F: (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 16) и (R)-4-гидрокси-4-изопропил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 17):



Соединение 16



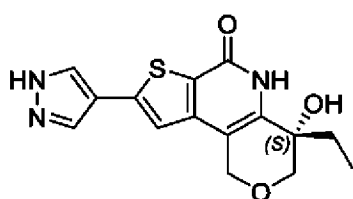
Соединение 17

К раствору трет-бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,96 г, 5,06 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (6,0 мл) добавляли $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,3 М в ТГФ, 80 мл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc/ТГФ (10:1, 30 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои осушали, фильтровали, концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-гидрокси-4-изопропил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (680 мг, 41%). МС набл. (ESI^+): 332,0 [(M+H)⁺].

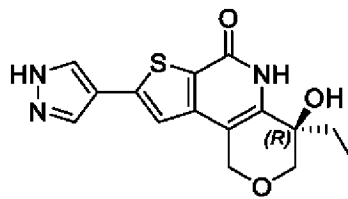
Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 16): МС набл. (ESI^+): 332,0 [(M+H)⁺]; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,96 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,76 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). (R)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 17): МС набл. (ESI^+): 332,0 [(M+H)⁺].

Примеры 18 и 19 - Соединения 18 и 19: (S)-4-Этил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 18) и (R)-

4-этил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 19)



Соединение 18

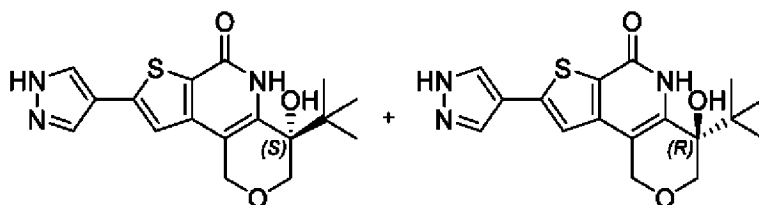


Соединение 19

К раствору трет-бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (180 мг, 460 мкмоль) в безводном ТГФ (2,0 мл) добавляли EtMgCl (2 М в ТГФ, 12,0 мл, 52 экв.), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc:ТГФ (10:1, 30 мл × 2). Объединенные органические слои осушали, фильтровали, концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-этил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (60 мг, 41%). МС набл. (ESI⁺): 318,1 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-Этил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 18): МС набл. (ESI⁺): 318,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,86-4,49 (м, 2H), 3,85 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,00-1,79 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,6 Гц, 3H). (R)-4-Этил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 19): МС набл. (ESI⁺): 318,0 [(M+H)⁺].

Примеры 20 и 21 - Соединения 20 и 21: (S)-4-(*трет*-Бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(5H)-он (Соединение 20) и (R)-4-(*трет*-бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(5H)-он (Соединение 21). (стереохимия для Соединений 20 и 21 указана произвольно)



Соединение 20

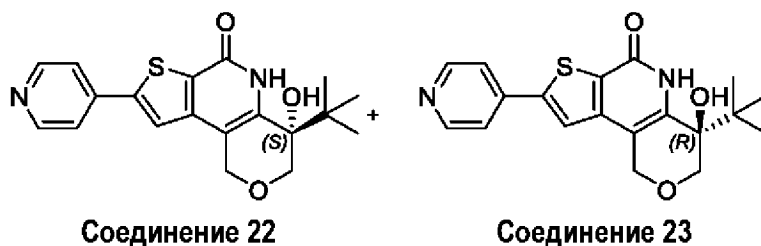
Соединение 21

К раствору *трет*-бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (4,0 мл) добавляли *t*-BuMgCl (1 М в ТГФ, 3,9 мл, 30 экв.) при 0 °С. Смесь

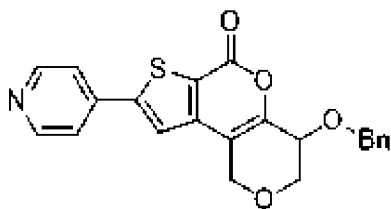
перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-(*трет*-бутил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6(5Н)-он (10 мг, 23%). МС набл. (ESI^+): 346,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(*трет*-Бутил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6(5Н)-он (Соединение 20): МС набл. (ESI^+): 346,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,23 (с, 1Н), 10,02 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 5,32 (с, 1Н), 4,80 (м, 2Н), 4,14 (д, $J=11,6$ Гц, 1Н), 3,46 (д, $J=11,6$ Гц, 1Н), 1,03 (с, 9Н). (R)-4-(*трет*-Бутил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6(5Н)-он (Соединение 21): МС набл. (ESI^+): 346,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 22 и 23 - Соединения 22 и 23: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 22) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 23) (стереохимия для Соединений 22 и 23 указана произвольно)



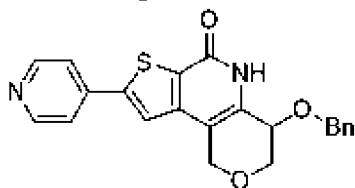
Стадия А: 4-(Бензилокси)-8-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



К раствору метил-3-бром-5-(4-пиридил)тиофен-2-карбоксилата (1,0 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) и 3-бензилокситетрагидропиран-4-она (1,4 г, 6,7 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (50,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,2 г, 6,71 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (614 мг, 0,67 ммоль, 0,2 экв.), ксантфос (582 мг, 1,01 ммоль, 0,3 экв.) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (64 мг, 0,34 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре под атмосферой N_2 . Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч, охлаждали, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая 4-(бензилокси)-8-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (457 мг, 32%). МС набл. (ESI^+):

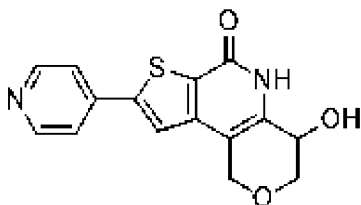
392,1 [(M+H)⁺].

*Стадия В: 4-(Бензилокси)-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:*



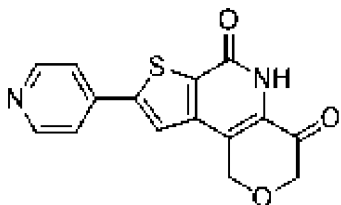
К раствору 4-(бензилокси)-8-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (1,0 г, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (9,0 мл) добавляли NH₄OH (9,0 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч и контролировали методом ЖХ-МС до завершения. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeOH (50,0 мл) и сушили под вакуумом, получая 4-(бензилокси)-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (512 мг, 50%). МС набл. (ESI⁺): 391,2 [(M+H)⁺].

*Стадия С: 4-Гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:*



К раствору 4-(бензилокси)-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-она (475 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (12,0 мл) добавляли BCl₃ (1 М в ДХМ, 12,2 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили водн. NaHCO₃ (24,0 мл) и разбавляли EtOAc (25,0 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (25,0 мл) и сушили под вакуумом, получая 4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (360 мг, 92%). МС набл. (ESI⁺): 301,0 [(M+H)⁺].

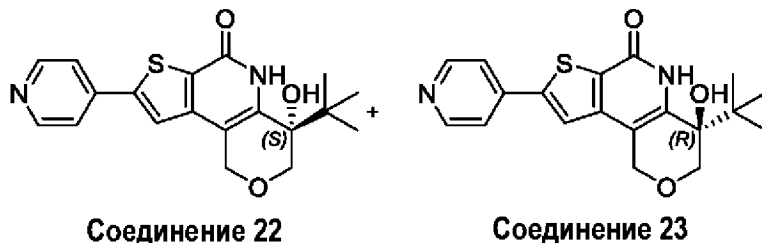
*Стадия D: 8-(Пиридин-4-ил)-1,5-дигидро-6Н-тирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-4,6(3Н)-дион:*



К раствору 4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-она (10 мг, 0,033 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) и ДМФ (1,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (140 мг, 0,333 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные

органические фазы осушали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiO_2 , 1-30% MeOH в ДХМ), получая 8-(пиридин-4-ил)-1,5-дигидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-4,6(3Н)-дион (6 мг, 60%). МС набл. (ESI^+): 299,3 [(M+H)⁺].

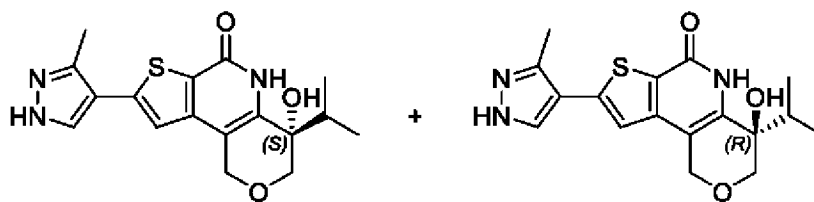
Стадия E: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 22) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 23):



К раствору 8-(пиридин-4-ил)-1,5-дигидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-4,6(3Н)-диона (25 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (1,5 мл) добавляли *t*-BuMgBr (1 М в ТГФ, 1,7 мл, 20,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2,0 мл), экстрагировали EtOAc (20,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (5 мг, 17%). МС набл. (ESI^+): 357,1 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 22): МС набл. (ESI^+): 357,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 10,35 (с, 1H), 8,70 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 5,35 (с, 1H), 4,87 (м, 2H), 4,15 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,47 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H). (R)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 23): МС набл. (ESI^+): 357,2 [(M+H)⁺].

Примеры 24 и 25 - Соединения 24 и 25: (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 24) и (R)-4-гидрокси-4-изопропил-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 25) (стереохимия для Соединений 24 и 25 указана произвольно)

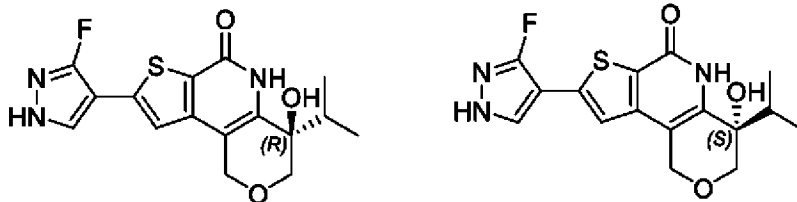


Соединение 24

Соединение 25

Синтезированы аналогично соединениям 16 и 17. (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 24). МС набл. (ESI⁺): 346,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 12,94 (шир.с, 1H), 10,81 (шир.с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,96 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,53 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,40-2,34 (м, 1H), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,76 (д, J=6,8 Гц, 3H). (R)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 25). МС набл. (ESI⁺): 346,2 [(M+H)⁺].

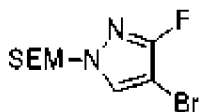
Примеры 26 и 27 - Соединения 26 и 27: (R)-8-(3-Фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 26) и (S)-8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 27) (стереохимия для Соединений 26 и 27 указана произвольно)



Соединение 26

Соединение 27

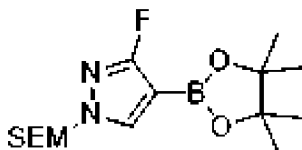
Стадия А: 4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол:



К раствору 4-бром-3-фтор-1Н-пиразола (1,5 г, 9,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 700 мг, 18 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин., затем добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (2,27 г, 13,6 ммоль, 2,41 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (водн.), а затем воды (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3) и объединенные органические фазы промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-4% EtOAc в PE), получая 4-бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол (2,6 г, 96%); ¹H ЯМР (400 МГц,

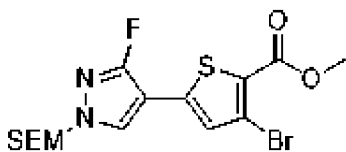
CDCl_3) δ ppm: 7,45 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=0,8$ Гц, 2H), 3,58 (м, 2H), 0,92 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадия В: 3-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол:



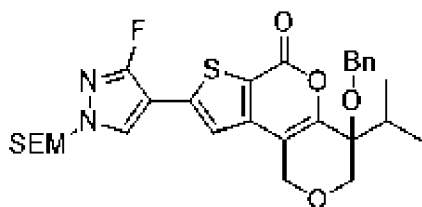
Смесь 4-бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (850 мг, 2,88 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (804 мг, 3,17 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (421 мг, 576 мкмоль, 0,2 экв.) и ацетата калия (848 мг, 8,64 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (17,0 мл) нагревали при 100°C под азотом в течение 16 ч. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*, затем добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-8% EtOAc в PE), получая 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (650 мг, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,59 (м, 2H), 1,34 (с, 12H), 0,92 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадия С: Метил-3-бром-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилат:



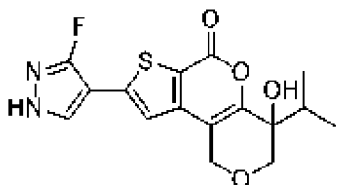
Раствор метил-3,5-дибромтиофен-2-карбоксилата (1,37 г, 4,56 ммоль, 1,2 экв.), 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (1,3 г, 3,80 ммоль, 1,0 экв.), ксантфоса (440 мг, 760 мкмоль, 0,20 экв.), K_3PO_4 (2,4 г, 11 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(OAc)_2 (85 мг, 380 мкмоль, 0,10 экв.) в ТГФ (60,0 мл) дегазировали N_2 , и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-7% EtOAc в PE), получая 3-бром-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилат (810 мг, 49%). МС набл. (ESI^+): $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 435,2, 437,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия D: 4-(Бензилокси)-8-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-изопропил-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



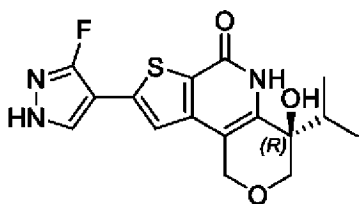
К раствору 3-бром-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (400 мг, 918,73 мкмоль, 1,0 экв.), 3-(бензилокси)-3-изопропилтетрагидро-4H-пиран-4-она (462 мг, 1,86 ммоль, 2,0 экв., получен аналогично Соединению 28, стадии В-С) и карбоната цезия (909 мг, 2,79 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (170 мг, 186 мкмоль, 0,20 экв.) и ксантфос (215 мг, 372 мкмоль, 0,40 экв.). Смесь дважды дегазировали N_2 и перемешивали при 105°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-16% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-8-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-изопропил-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (275 мг, 51%). МС набл. (ESI^+): 571,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия E: 8-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:

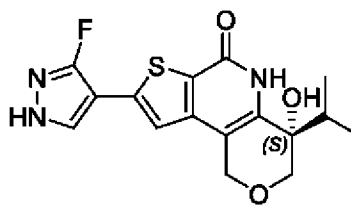


К раствору 4-(бензилокси)-8-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-изопропил-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (275 мг, 482 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (12,0 мл) добавляли BCl_3 (1 М, 1,93 мл, 4,0 экв.) при 0°C , и смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Смесь концентрировали с помощью потока азота, и уровень pH доводили до около 9, постепенно добавляя NH_4OH (водн.) при 0°C . Смесь концентрировали in vacuo, получая 8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (400 мг, неочищенный), который использовали без дополнительной очистки. МС набл. (ESI^+): 351,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия F: (R)-8-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиридин-6-он (Соединение 26) и (S)-8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиридин-6-он (Соединение 27):



Соединение 26

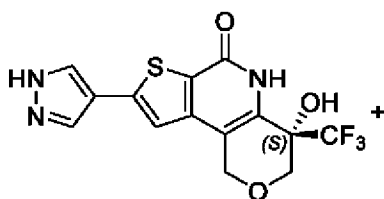


Соединение 27

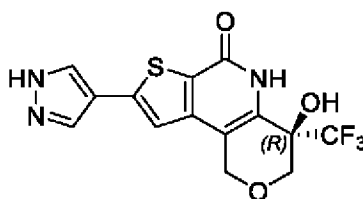
К раствору 8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (400 мг, неочищенный) в изопропанол (6,5 мл) добавляли водный раствор NH_4OH (6,5 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 4 ч с микроволновым нагревом, затем концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-6% MeOH в ДХМ), получая 8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (75 мг, 31% за 2 стадии). МС набл. (ESI^+): 350,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Рацемическую смесь разделяли с помощью хиральной СФХ, получая каждый энантиомер. (R)-8-(3-Фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 26): МС набл. (ESI^+): 350,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 12,89 (шир.с, 1Н), 10,90 (шир.с, 1Н), 8,32 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 5,27 (с, 1Н), 4,68 (с, 2Н), 3,96 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 3,53 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 2,41-2,34 (м, 1Н), 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 0,76 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н). (S)-8-(3-Фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-4-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 27): МС набл. (ESI^+): 350,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 28 и 29 - Соединения 28 и 29: (S)-4-Гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 28) и (R)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 29) (стереохимия для Соединений 28 и 29 указана произвольно)

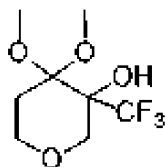


Соединение 28



Соединение 29

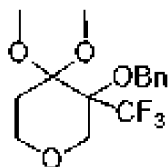
Стадия А: 4,4-Диметокси-3-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол:



К раствору 4,4-диметоксидигидро-2Н-пиран-3(4Н)-она (500 мг, 3,12 ммоль, 1,0

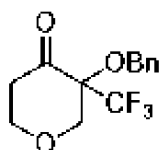
экв., синтезирован в соответствии с процедурой, описанной в WO2013152269) в ТГФ (5,0 мл) добавляли TBAF (81,6 мг, 312 мкмоль, 90,4 мкл, 0,10 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, после чего добавляли по каплям триметил(трифторметил)силан (666 мг, 4,68 ммоль, 744 мкл, 1,5 экв.). Смеси давали нагреться до комнатной температуры, после чего ее перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 12-25% EtOAc в PE), получая 4,4-диметокси-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (480 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 4,02-3,99 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 2H), 3,37 (с, 6H), 2,03-2,02 (м, 2H).

Стадия В: 3-(Бензилокси)-4,4-диметокси-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран:



К раствору 4,4-диметокси-3-(трифторметил)тетрагидропиран-3-ола (1 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (8,0 мл) добавляли NaNH (333 мг, 8,69 ммоль, 60% в минеральном масле, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин., затем добавляли по каплям бромметилбензол (1,49 г, 8,69 ммоль, 1,03 мл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили насыщенным NH₄Cl (водн.), разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-7% EtOAc в PE), получая 3-(бензилокси)-4,4-диметокси-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран (690 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,38-7,20 (м, 5H), 4,87 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,75 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 1H).

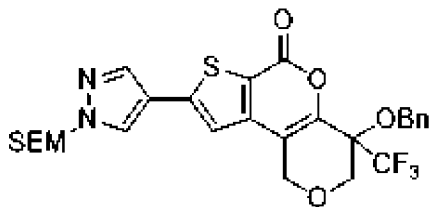
Стадия С: 3-(Бензилокси)-3-(трифторметил)тетрагидро-4H-пиран-4-он:



К раствору 3-(бензилокси)-4,4-диметокси-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пирана (690 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (15,0 мл) добавляли йод (54,68 мг, 215,42 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным Na₂SO₃ (водн.) (25 мл) и экстрагировали ДХМ (35 мл × 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% EtOAc в PE), получая 3-(бензилокси)-3-(трифторметил)тетрагидро-4H-пиран-4-он (550 мг, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,39-7,20 (м, 5H), 4,90 (д, J=11,0 Гц,

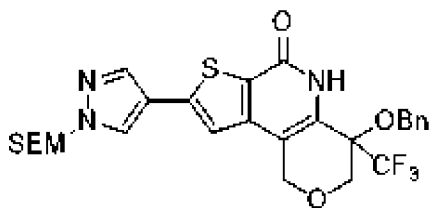
1H), 4,62 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,33 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,90 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,54-2,48 (м, 1H).

Стадия D: 4-(Бензилокси)-4-(трифторметил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



К раствору метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 480 мкмоль, 1,0 экв.), 3-бензилокси-3-(трифторметил)тетрагидропиран-4-она (263 мг, 958 мкмоль, 2,0 экв.) и карбоната цезия (468 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (12,0 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (87,8 мг, 95,8 мкмоль, 0,2 экв.) и ксантофос (111 мг, 192 мкмоль, 0,4 экв.). Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 105°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*, затем очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-20% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-4-(трифторметил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (185 мг, 66%). МС набл. (ESI^+): 579,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

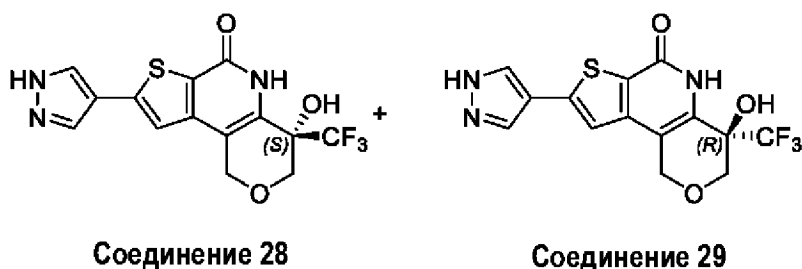
Стадия E: 4-(Бензилокси)-4-(трифторметил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он:



К раствору 4-(бензилокси)-4-(трифторметил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (185 мг, 320 мкмоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли гидроксид аммония (5,0 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч в микроволновом реакторе, затем концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-4% MeOH в ДХМ), получая 4-(бензилокси)-4-(трифторметил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (105 мг, 57%). МС набл. (ESI^+): 578,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия F: (S)-4-Гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 28) и (R)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-

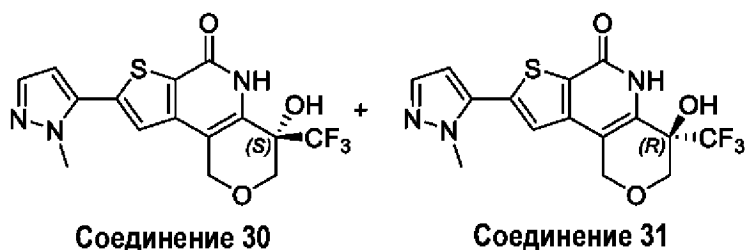
d]пиридин-6-он (Соединение 29):



4-(Бензилокси)-4-(трифторметил)-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (105 мг, 181,76 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (2,6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°С под микроволновым облучением, затем концентрировали, и уровень pH доводили до около 9, постепенно добавляя NH₃/MeOH (7 М). Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-6% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (54 мг, 83%). МС набл. (ESI⁺): 358,0 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-Гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 28): МС набл. (ESI⁺): 358,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,25 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 8,27 (шир.с, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,89-4,77 (м, 2H), 4,23 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,71 (м, 1H). (R)-4-Гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 29): МС набл. (ESI⁺): 358,0 [(M+H)⁺].

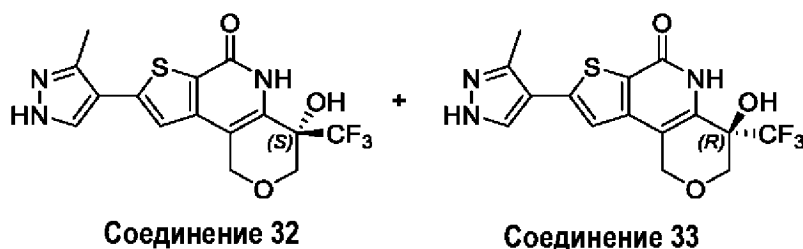
Примеры 30 и 31 - Соединения 30 и 31: (S)-4-Гидрокси-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 30) и (R)-4-гидрокси-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 31) (стереохимия для Соединений 30 и 31 указана произвольно)



Синтезированы аналогично соединениям 28 и 29. (S)-4-Гидрокси-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 30). МС набл. (ESI⁺): 372,1 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 11,21 (шир.с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (шир.с, 1H), 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,96 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,81 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,05 (с,

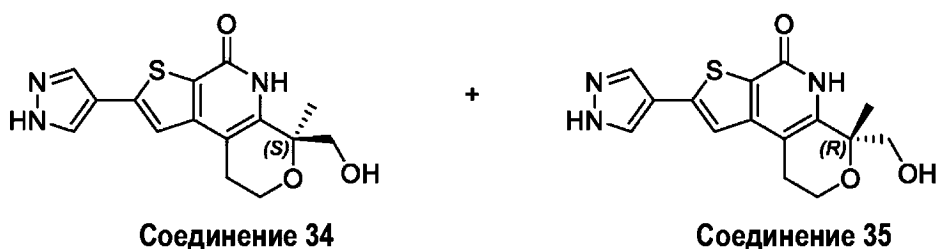
3H), 3,71 (д, $J=12,0$ Гц, 1H). (R)-4-Гидрокси-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 31). МС набл. (ESI^+): 372,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 32 и 33 - Соединения 32 и 33: (S)-4-Гидрокси-8-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 32) и (R)-4-гидрокси-8-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 33) (стереохимия для Соединений 32 и 33 указана произвольно).

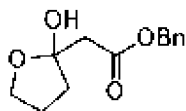


Синтезированы аналогично соединениям 28 и 29. (S)-4-Гидрокси-8-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он. МС набл. (ESI^+): 372,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 12,98 (шир.с, 1H), 10,90 (шир.с, 1H), 8,23-7,86 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,92 (д, 15,02 Гц, 1H), 4,78 (д, 15,02 Гц, 1H), 4,24 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H). (R)-4-Гидрокси-8-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он. МС набл. (ESI^+): 372,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 34 и 35 - Соединения 34 и 35: (S)-4-(Гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 34) и (R)-4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 35) (стереохимия для Соединений 34 и 35 указана произвольно)



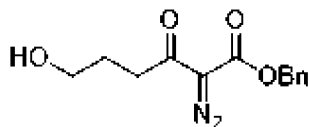
Стадия А: Бензил-2-(2-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)ацетат:



Смесь бензил-2-бромацетата (19,2 г, 83,6 ммоль, 1,2 экв.), индия (9,60 г, 83,6 ммоль, 1,2 экв.), тетрагидрофуран-2-она (6,0 г, 69,7 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (21,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором

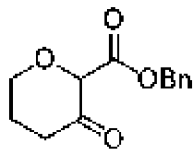
NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 10-20% EtOAc в ДХМ), давала бензил-2-(2-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)ацетат (4,0 г, 24%). МС набл. (ESI⁺): 219,2 [(M+H-H₂O)⁺].

Стадия В: Бензил-2-диазо-6-гидрокси-3-оксогексаноат:



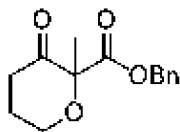
К раствору бензил-2-(2-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)ацетата (700 мг, 2,96 ммоль, 1,0 экв.) и N-диазо-2,4,6-триизопропилбензолсульфонамида (1,01 г, 3,26 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли N, N-диэтилэтанамина (900 мг, 8,9 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 15-30% EtOAc в PE), получая бензил-2-диазо-6-гидрокси-3-оксогексаноат (1,18 г, 81%). МС набл. (ESI⁺): 263,2 [(M+H)⁺].

Стадия С: Бензил-3-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат:



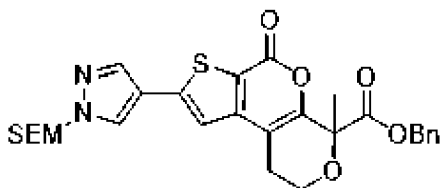
Раствор бензил-2-диазо-6-гидрокси-3-оксогексаноата (1,0 г, 3,81 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле (50,0 мл) добавляли к раствору Rh₂(OAc)₄ (50,0 мг, 113 мкмоль, 0,030 экв.) в бензоле (50,0 мл) по каплям в течение 35 мин при 100 °С. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, затем фильтровали и концентрировали, получая бензил-3-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (180 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки. МС набл. (ESI⁺): 235,2 [(M+H)⁺].

Стадия D: Бензил-2-метил-3-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат:



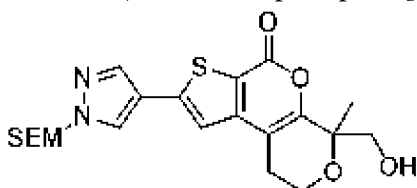
К раствору бензил-3-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилата (890 мг, 3,80 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляли гидрид натрия (247 мг, 5,70 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,5 экв.) при -20 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли йодметан (1,62 г, 11,40 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE), получая бензил-2-метил-3-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (474 мг, 50%). МС набл. (ESI⁺): 271,0 [(M+Na)⁺].

Стадия E: Бензил-4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4,6-тетрагидропирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиран-4-карбоксилат:



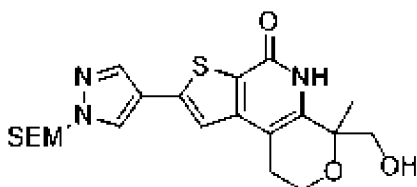
Смесь метил-3-бром-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилата (84,1 мг, 201 мкмоль, 1,0 экв.), бензил-2-метил-3-оксотетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилата (100 мг, 403 мкмоль, 2,0 экв.), метабисульфита натрия (11,5 мг, 60,4 мкмоль, 0,3 экв.), Cs₂CO₃ (197 мг, 604 мкмоль, 3,0 экв.), Sphos-Pd-G3 (31,4 мг, 40,3 мкмоль, 0,2 экв.) и толуола (15,0 мл) перемешивали в течение 16 ч при 105 °С. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (70 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-25% EtOAc в PE), получая бензил-4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4,6-тетрагидропирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиран-4-карбоксилат (78 мг, 70%). МС набл. (ESI⁺): 553,5 [(M+H)⁺].

Стадия F: 4-(Гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиран-6(2H)-он:



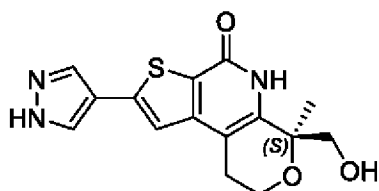
Смесь бензил-4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4,6-тетрагидропирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиран-4-карбоксилата (50 мг, 90,5 мкмоль, 1,0 экв.), двухлористого кальция (50,2 мг, 452 мкмоль, 5 экв.) и EtOH (5,0 мл) перемешивали в течение 20 мин при к.т., затем добавляли порциями к смеси боргидрид натрия (51,3 мг, 1,36 ммоль, 15,0 экв.) при 0 °С, с последующим перемешиванием в течение 20 мин при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 50% EtOAc в PE), получая 4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиран-6(2H)-он (20 мг, 49%). МС набл. (ESI⁺): 449,2 [(M+H)⁺].

Стадия G: 4-(Гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он:



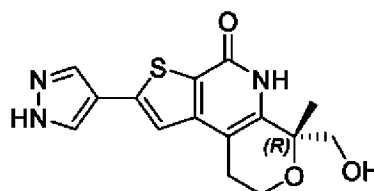
Смесь 4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,4-дигидропирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиран-6(2H)-она (60 мг, 134 мкмоль), гидроксида аммония (3,5 мл) и MeOH (3,5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 15-35% EtOAc в PE), получая 4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (20 мг, 33%). МС набл. (ESI⁺): 448,5 [(M+H)⁺].

Стадия Н: (S)-4-(Гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 34) и (R)-4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 35):



Соединение 34

+



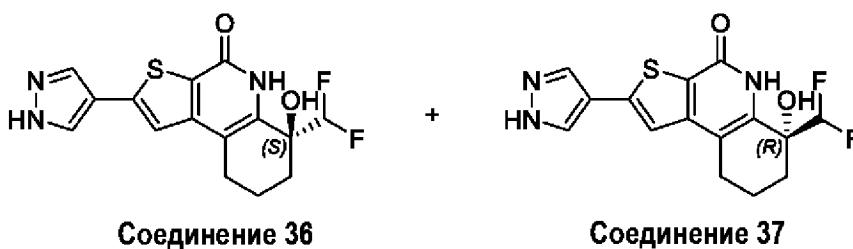
Соединение 35

Трихлорборан (1 М, 890 мкл, 5,0 экв.) прибавляли к раствору 4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-она (80 мг, 180 мкмоль) в ДХМ (50,0 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем гасили MeOH и концентрировали *in vacuo*. Остаток подщелачивали NaHCO₃ и очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-6% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (32 мг, 56%). МС набл. (ESI⁺): 318,5 [(M+H)⁺].

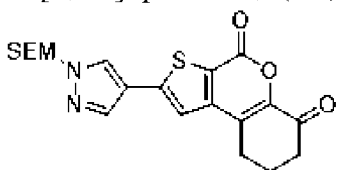
Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(Гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 34): МС набл. (ESI⁺): 318,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,22 (шир.с, 1H), 10,90 (шир.с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,93-3,72 (м, 2H), 3,51 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,86-2,58 (м, 2H), 1,39 (с, 3H). (R)-4-(Гидроксиметил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 35): МС набл. (ESI⁺): 318,0 [(M+H)⁺].

Примеры 36 и 37 - Соединения 36 и 37: (S)-6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 36) и (R)-6-

(дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 37) (стереохимия для Соединений 36 и 37 указана произвольно)

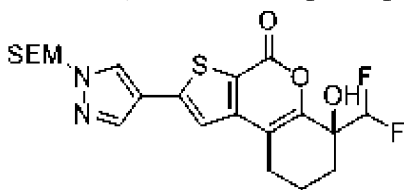


Стадия А: 2-(1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8,9-дигидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4,6(7H)-дион:



Метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилат (200 мг, 480 мкмоль, 1,0 экв.) и циклогексан-1,2-дион (1,1 г, 9,6 ммоль, 20 экв.) растворяли в безводном толуоле (40,0 мл), после чего добавляли Sphos-Pd-G3 (56 мг, 96 мкмоль, 0,20 экв.), Cs₂CO₃ (470 мг, 1,40 ммоль, 3,0 экв.) и Na₂S₂O₅ (18 мг, 0,096 ммоль, 0,20 экв.). Смесь дегазировали N₂ и нагревали до 105°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали, концентрировали *in vacuo*, и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-45% EtOAc в PE). Дополнительная очистка (SiO₂, 0-8% MeOH в ДХМ) давала 2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8,9-дигидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4,6(7H)-дион (20 мг, 10%). МС набл. (ESI⁺): 417,5 [(M+H)⁺].

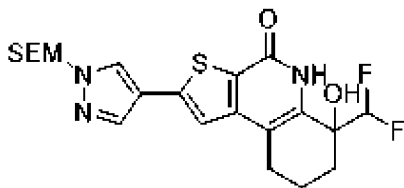
Стадия В: 6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



К раствору 2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8,9-дигидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4,6(7H)-диона (60 мг, 0,144 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (4,0 мл) под атмосферой N₂ добавляли фторид цезия (55 мг, 0,36 ммоль, 2,5 экв.), а затем дифторметил(триметил)силан (90 мг, 0,72 ммоль, 100 мкл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 24 ч при к.т., затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 4). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка (SiO₂, 0-39% EtOAc в PE) давала 6-(дифторметил)-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (23 мг, 34%). МС набл. (ESI⁺): 469,4 [(M+H)⁺].

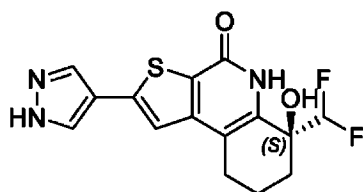
Стадия С: 6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-

1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:

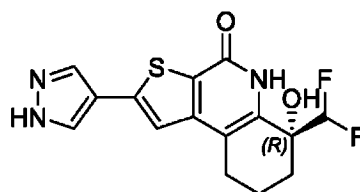


6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (65 мг, 0,14 ммоль) добавляли к NH_4OH (5,0 мл, насыщ. водн.), после чего добавляли MeOH (5,0 мл). Смесь нагревали до 95°C в микроволновом реакторе в течение 10 ч, затем концентрировали, получая 6-(дифторметил)-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (65 мг, неочищенный). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС набл. (ESI^+): 468,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия D: (S)-6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 36) и (R)-6-(дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 37):



Соединение 36



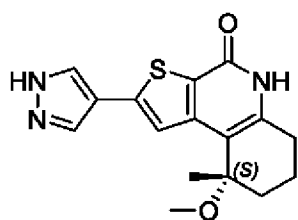
Соединение 37

6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (180 мг, 370 мкмоль) растворяли в ДХМ (15,0 мл) и охлаждали до 0°C , после чего добавляли трифторуксусную кислоту (3,0 мл). Реакционной смеси позволяли нагреться до к.т., и через 4 ч смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали (C_{18} SiO_2 0-25% MeCN в воде (0,1% NH_4OH)), получая рацемический 6-(дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (40 мг, 26%). МС набл. (ESI^+): 388,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 36): МС набл. (ESI^+): 388,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. (R)-6-(Дифторметил)-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 37): МС набл. (ESI^+): 388,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,52 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,77-2,73 (м, 1H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,87-1,85 (м, 3H).

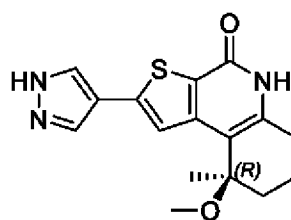
Примеры 38 и 39 - Соединения 38 и 39: (S)-9-Метокси-9-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 38) и (R)-9-метокси-9-

метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 39) (стереохимия для Соединений 38 и 39 указана произвольно)



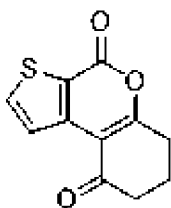
Соединение 38

+



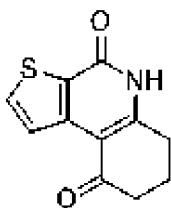
Соединение 39

Стадия А: 7,8-Дигидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4,9(6Н)-дион:



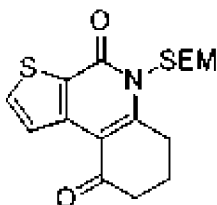
Метил-3-бромтиофен-2-карбоксилат (0,50 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и циклогексан-1,3-дион (1,5 г, 14 ммоль, 6,0 экв.) растворяли в толуоле (80,0 мл), после чего добавляли Cs_2CO_3 (2,2 г, 6,8 ммоль, 3,0 экв.) и SPhos-Pd-G3 (180 мг, 230 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь нагревали до 105°C в течение 16 ч, охлаждали и разбавляли H_2O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), и объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-20% EtOAc в PE) давала 7,8-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4,9(6Н)-дион (82 мг, 14%). МС набл. (ESI^+): 221,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия В: 7,8-Дигидротиено[2,3-с]хинолин-4,9(5Н,6Н)-дион:



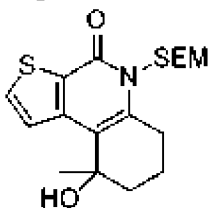
7,8-Дигидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4,9(6Н)-дион (550 мг, 2,50 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (8,0 мл), после чего добавляли NH_4OH (8 мл, насыщ. водн.). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе, охлаждали, концентрировали in vacuo. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-25% MeOH в ДХМ) давала 7,8-дигидротиено[2,3-с]хинолин-4,9(5Н,6Н)-дион (420 мг, 77%). МС набл. (ESI^+): 220,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия С: 5-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-7,8-дигидротиено[2,3-с]хинолин-4,9(5Н,6Н)-дион:



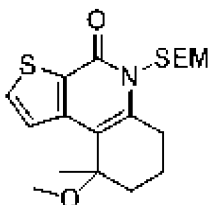
Раствор 7,8-дигидротиено[2,3-с]хинолин-4,9(5Н,6Н)-диона (1,3 г, 5,9 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (60,0 мл) охлаждали до 0 °С, после чего добавляли NaH (360 мг, 8,9 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,5 экв.). Через 30 мин добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (2,0 г, 12 ммоль, 2,1 мл, 2,0 экв.), и смесь подогревали до к.т. и перемешивали ее в течение 2 ч. Добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали (рассол, 100 мл), осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-30% EtOAc в PE) давала 5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7,8-дигидротиено[2,3-с]хинолин-4,9(5Н,6Н)-дион (1,0 г, 48%). МС набл. (ESI⁺): 350,5 [(M+H)⁺].

Стадия D: 9-Гидрокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он:



5-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-7,8-дигидротиено[2,3-с]хинолин-4,9(5Н,6Н)-дион (1,0 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (30,0 мл) и раствор охлаждали до 0 °С, после чего добавляли метилмагнийбромид (1 М, 57,0 мл, 57 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь подогревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3), и объединенные органические фазы промывали рассолом (100 мл), осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂ 0-30% EtOAc в PE) давала 9-гидрокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (320 мг, 27%). МС набл. (ESI⁺): 366,5 [(M+H)⁺].

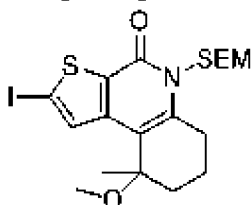
Стадия E: 9-Метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он:



Гидрид натрия (145 мг, 3,61 ммоль, 60% в минеральном масле, 4,0 экв.) и йодметан (1,3 г, 9,0 ммоль, 0,6 мл, 10,0 экв.) добавляли к раствору 9-гидрокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-она (330 мг,

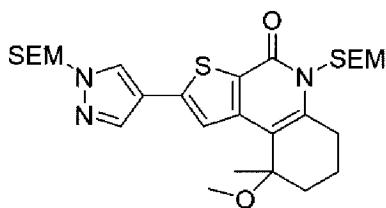
0,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (15,0 мл). Через 2 ч добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл), осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-15% EtOAc в PE) давала 9-метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (190 мг, 55%). МС набл. (ESI⁺): 380,6 [(M+H)⁺].

Стадия F: 2-Йод-9-метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



9-Метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (140 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (8,0 мл) и охлаждали до -65 °С. Добавляли диизопропиламин лития (2 М, 0,7 мл, 1,5 ммоль, 4,0 экв.), а затем йод (190 мг, 0,74 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при -65 °С в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-15% EtOAc в PE) давала 2-йод-9-метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (120 мг, 62%). МС набл. (ESI⁺): 506,6 [(M+H)⁺].

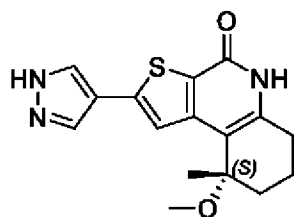
Стадия G: 9-Метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирозол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



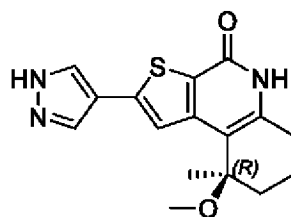
Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 40 мкмоль, 0,20 экв.), XPhos (42 мг, 90 мкмоль, 0,40 экв.) и Na₂CO₃ (70 мг, 0,65 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 2-йод-9-метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (110 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) и триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозол-1-ил]метокси]этил]силана (110 мг, 0,35 ммоль, 1,6 экв.) в H₂O/1,4-диоксане (8,0 мл, смесь 1:3). Смесь нагревали до 110 °С в течение 2 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (0-30% EtOAc в PE) давала 9-метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирозол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (110 мг, 88%). МС набл.

(ESI⁺): 576,9 [(M+H)⁺].

Стадия H: (9S)-9-Метокси-9-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 38) и (9R)-9-метокси-9-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 39):



Соединение 38

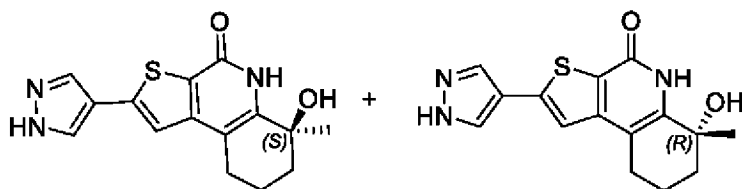


Соединение 39

BCl₃ (1,0 М, 1,1 мл, 1,1 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору 9-метокси-9-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (130 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (13,0 мл) при 0 °С. Через 10 мин добавляли NH₃/MeOH (до уровня pH 9) и смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (C18 SiO₂, 0-20% MeCN в воде (0,1% NH₄OH)) давала рацемический 9-метокси-9-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (24 мг, 34%). МС набл. (ESI⁺): 316,2 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (9S)-9-Метокси-9-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 38): МС набл. (ESI⁺): 316,2 [(M+H)⁺]. (9R)-9-Метокси-9-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 39): МС набл. (ESI⁺): 316,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,21 (с, 1H), 11,29 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,70-2,52 (м, 2H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,83-1,67 (м, 1H), 1,55-1,65 (м, 1H), 1,50 (м, 3H).

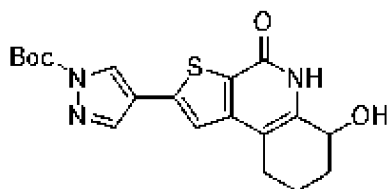
Примеры 40 и 41 - Соединения 40 и 41: (S)-6-Гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 40) и (R)-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 41) (стереохимия для Соединений 40 и 41 указана произвольно)



Соединение 40

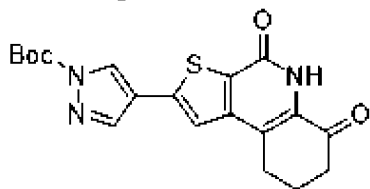
Соединение 41

Стадия A: трет-Бутил-4-(6-гидрокси-4-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидротиено[2,3-с]хинолин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат:



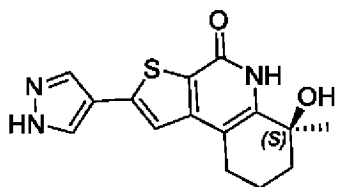
Триэтиламин (280 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (85 мг, 70 мкмоль, 0,50 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (300 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к суспензии 6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-тиено[2,3-с]хинолин-4-она (400 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (20,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-100% EtOAc в PE) давала трет-бутил-4-(6-гидрокси-4-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидротиено[2,3-с]хинолин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (400 мг, 74%). МС набл. (ESI^+): 388,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия В: трет-Бутил-4-(4,6-диоксо-5,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-2-ил)пиразол-1-карбоксилат:

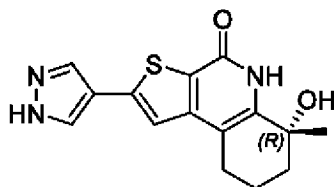


Суспензию трет-бутил-4-(6-гидрокси-4-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидротиено[2,3-с]хинолин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (140 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и (1,1-диацетоху-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетата (110 мг, 3,6 ммоль, 10 экв.) в ДХМ (14,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая трет-бутил-4-(4,6-диоксо-5,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (120 мг, 87%). МС набл. (ESI^+): 386,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия С: (S)-6-Гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 40) и (R)-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 41):



Соединение 40



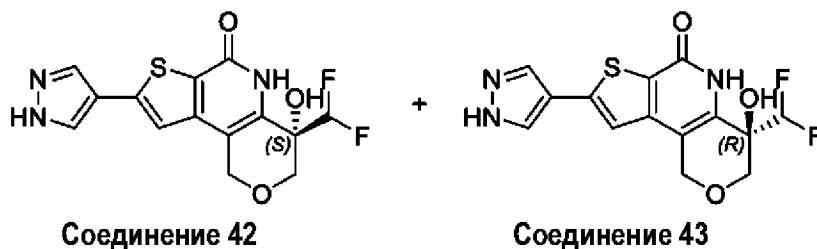
Соединение 41

Метилмагнийбромид (1,0 М, 4,8 мл, 4,8 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-4-(6-гидрокси-4-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидротиено[2,3-с]хинолин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (60 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (24,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем добавляли MeOH, и полученную смесь концентрировали *in vacuo* и

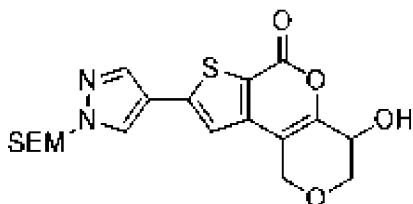
очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (39 мг, 62%).

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-6-Гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 40): МС набл. (ESI^+): 302,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,10 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 2,32-2,51 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 3H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,46 (с, 3H). (R)-6-Гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 41): МС набл. (ESI^+): 302,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 42 и 43 - Соединения 42 и 43: (S)-4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 42) и (R)-4-(дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 43) (стереохимия для Соединений 42 и 43 указана произвольно)

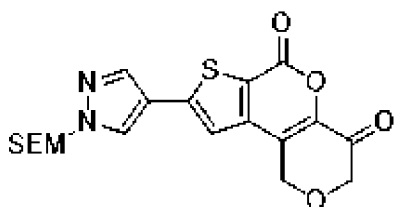


Стадия А: 4-Гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



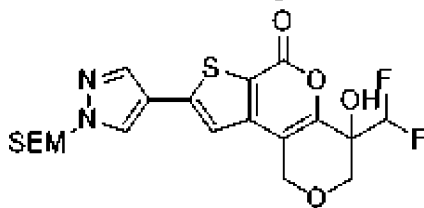
Гидрид натрия (140 мг, 3,4 ммоль, 60% в минеральном масле, 2,0 экв.) добавляли к охлажденному (0 °C) раствору 4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (500 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (20,0 мл). Через 10 мин при 0 °C, медленно прибавляли к смеси SEMCl (370 мкл, 350 мг, 2,0 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., затем гасили хлоридом аммония (насыщ. водн.), затем экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические фазы обрабатывали рассолом, осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-40% EtOAc в ДХМ) давала 4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (400 мг, 52%). МС набл. (ESI^+): 421,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия В: 8-(1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1H,3H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-4,6-дион:



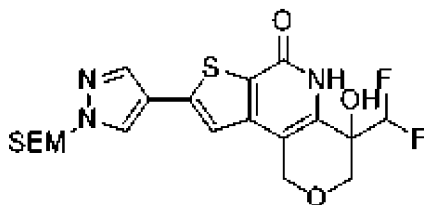
4-Гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (400 мг, 950 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (20,0 мл) и ДМФ (20,0 мл), и добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (1,2 г, 2,9 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (насыщ. водн.) и NaHCO_3 (насыщ. водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3), и объединенные органические фазы осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-30% EtOAc в ДХМ) давала 8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,3Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-4,6-дион (270 мг, 63%). МС набл. (ESI^+): 419,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 436,2 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$.

*Стадия С: 4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:*



Фторид цезия (210 мг, 1,4 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору 8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,3Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-4,6-диона (270 мг, 560 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФ (24,0 мл), а затем добавляли TMSCF_2H (350 мг, 2,8 ммоль, 400 мкл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (25 мл $\times$ 5). Объединенные органические фазы промывали рассолом, осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-40% EtOAc в PE) давала 4-(дифторметил)-4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (48 мг, 16%). МС набл. (ESI^+): 471,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

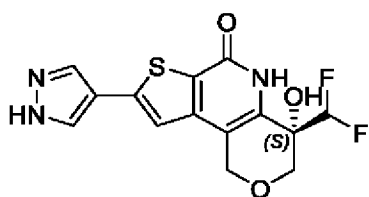
*Стадия D: 4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]тиридин-6-он:*



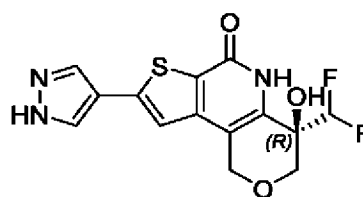
Водный раствор аммиака (8,0 мл, 25% мас./мас.) добавляли к раствору 4-(дифторметил)-4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (140 мг, 260 мкмоль, 1,0 экв.) в i-

PrOH (8,0 мл). Смесь нагревали до 100°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч, затем охлаждали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% MeOH в ДХМ) давала 4-(дифторметил)-4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (55 мг, 41%). МС набл. (ESI⁺): 470,2 [(M+H)⁺].

Стадия E: (S)-4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 42) и (R)-4-(дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 43):



Соединение 42

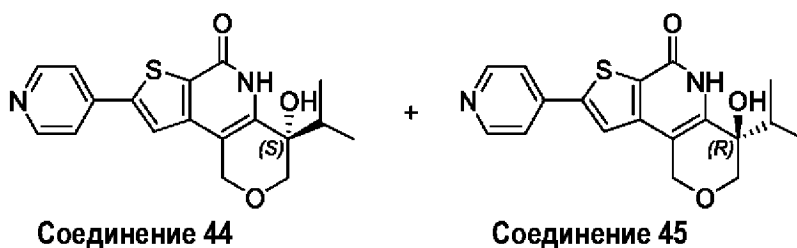


Соединение 43

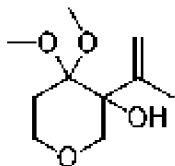
4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (10 мг, 21 мкмоль) растворяли в ДХМ:трифторуксусной кислоте (4,0 мл, 3:1). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали обращеннофазовой ВЭЖХ (C18 SiO₂, 0-15% MeCN в воде (0,1% NH₄OH)). Дополнительная очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% MeOH в ДХМ) давала рацемический 4-(дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (1,3 мг, 17%). МС набл. (ESI⁺): 340,0 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 42): МС набл. (ESI⁺): 340,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,24 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,44 (т, J=55,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,11 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,72 (д, J=12,0 Гц, 1H). (R)-4-(Дифторметил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 43): МС набл. (ESI⁺): 340,2 [(M+H)⁺].

Примеры 44 и 45 - Соединения 44 и 45: (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 44) и (R)-4-гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 45) (стереохимия для Соединений 44 и 45 указана произвольно)

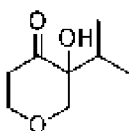


Стадия А: 4,4-Диметокси-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол:



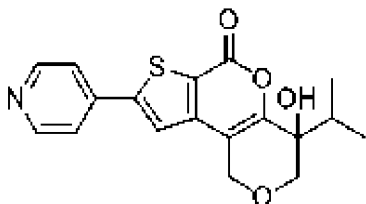
К раствору 4,4-диметоксидигидро-2Н-пиран-3(4Н)-она (5,0 г, 31 ммоль, 1,0 экв., синтезирован в соответствии с процедурой, описанной в WO2013152269) в безводном ТГФ (100 мл) под атмосферой N_2 добавляли бром(изопропенил)магний (1 М, 125,0 мл, 125 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. После прибавления, смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем подогревали до 25 °С и перемешивали под N_2 еще 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, затем гасили насыщенным NH_4Cl (водн.) (120 мл), разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-25% EtOAc в PE) давала 4,4-диметокси-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол (3,5 г, 55%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 5,37 (м, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 3,76 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,36 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,32 (д, $J=2,8$ Гц, 6H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,98-1,95 (м, 3H), 1,94-1,87 (м, 1H).

Стадия В: 3-Гидрокси-3-изопропилтетрагидро-4Н-пиран-4-он:



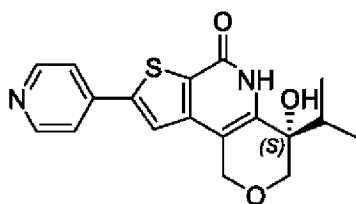
В сосуд высокого давления на 1 л добавляли 4,4-диметокси-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол (17,5 г, 82,20 ммоль) к метанолу (500,0 мл), 4 N HCl водн. (20,0 мл) и Pd/C (998,34 мг, 8,22 ммоль) под атмосферой азота. Сосуд закрывали и встряхивали при комнатной температуре под давлением водорода 20 атм в течение 8 ч. После продувки азотом, сосуд открывали и смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая 3-гидрокси-3-изопропилтетрагидро-4Н-пиран-4-он (10,9 г, 65,46 ммоль, выход 79,63%, чистота 95%) в виде жидкости желтого цвета. МС набл. (ESI⁺): 159,2 [(M+H)⁺].

*Стадия С: 4-Гидрокси-4-изопропил-8-(тиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-тирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:*

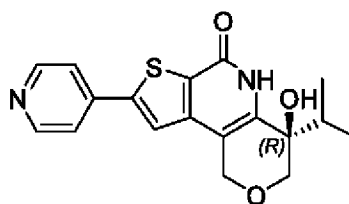


К раствору 3-гидрокси-3-изопропилтетрагидро-4Н-пиран-4-она (106 мг, 0,67 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли метил-3-бром-5-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (61 мг, 0,67 ммоль, 0,20 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (116 мг, 0,20 ммоль, 0,60 экв.), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль, 2,0 экв.) и метабисульфит натрия (13 мг, 0,070 ммоль, 0,20 экв.). Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 1-50% EtOAc в PE), получая рацемический 4-гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он. МС набл. (ESI⁺): 344,4 [(M+H)⁺].

Стадия D: (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 44) и (R)-4-гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 45):



Соединение 44



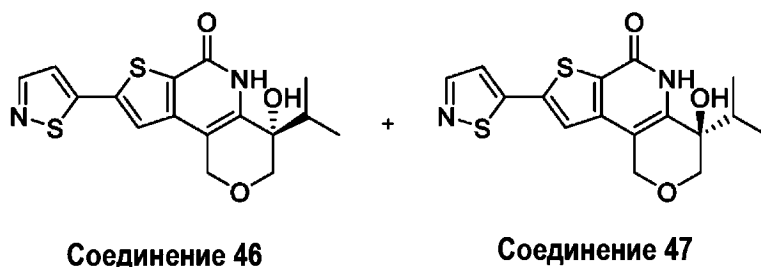
Соединение 45

Раствор 4-гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (62 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в смеси NH₄OH (3,0 мл) и MeOH (3,0 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 1-5% EtOAc в PE), получая рацемический 4-гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (17 мг, 28%). МС набл. (ESI⁺): 343,5 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 44): МС набл. (ESI⁺): 343,2 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 11,07 (с, 1H), 8,69 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,31 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,98 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,77 (д, J=7,2 Гц, 3H). (R)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 45): МС

набл. (ESI⁺): 343,2 [(M+H)⁺].

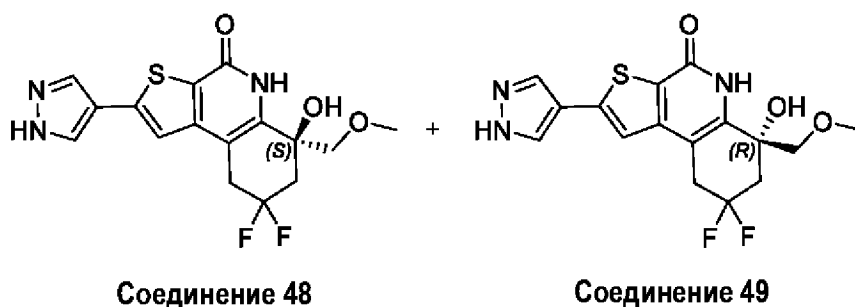
Примеры 46 и 47 - Соединения 46 и 47: (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(изотиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 46) и (R)-4-гидрокси-4-изопропил-8-(изотиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 47)



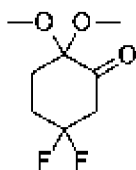
Рацемический 4-гидрокси-4-изопропил-8-(изотиазол-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6(5Н)-он был синтезирован аналогично соединениям 43 и 44).

Разделение с помощью хиральной СФХ давало каждый энантиомер. (S)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(изотиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 46): МС набл. (ESI⁺): 349,0 [(M+H)⁺]. (R)-4-Гидрокси-4-изопропил-8-(изотиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 47): МС набл. (ESI⁺): 349,0 [(M+H)⁺]; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 11,10 (с, 1Н), 8,64 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 5,31 (с, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 3,97 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 3,54 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 2,40-2,37 (м, 1Н), 1,01-0,99 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,77-0,75 (д, J=6,8 Гц, 3Н).

Примеры 48 и 49 - Соединения 48 и 49: (S)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 48) и (R)-8,8-дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 49)

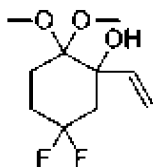


Стадия А: 5,5-Дифтор-2,2-диметоксициклогексан-1-он:



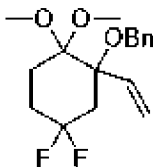
К раствору 5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексанола (29,4 г, 150 ммоль, синтезирован в соответствии с процедурой для Соединения 12 Стадия А) в ДХМ (800,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (95,4 г, 225 ммоль) порциями в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли водой, промывали петролевым эфиром:этилацетатом (10:1, 500 мл), и органические слои осушали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 12% EtOAc в PE), получая 5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексан-1-он (16,2 г, 55%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm: 3,27 (с, 6H), 3,04 (т, $J=14,4$ Гц, 2H), 2,28 ppm (м, 2H), 2,02 (м, 2H).

Стадия В: 5,5-Дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексан-1-ол:



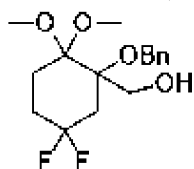
К раствору 5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексан-1-она (1,2 г, 6,2 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (30,0 мл) добавляли бром(винил)магний (1 М, 18,5 мл, 3,0 экв.) по каплям при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливали в насыщенный NH_4Cl (водн.) (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% EtOAc в PE), получая 5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексан-1-ол (630 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm: 6,19 (дд, $J=17,2$, 10,8 Гц, 1H), 5,47 (дд, $J=17,2$, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=10,8$, 1,6 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,16-1,74 (м, 6H).

Стадия С: (((5,5-Дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексил)окси)метил)бензол:



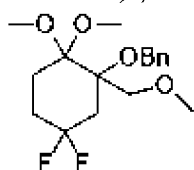
Гидрид натрия (305 мг, 7,63 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,5 экв.) добавляли к раствору 5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексан-1-ола (1,13 г, 5,08 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (30,0 мл) порциями при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем добавляли бензилбромид (2,61 г, 15,2 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ (30 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% EtOAc в PE), получая (((5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексил)окси)метил)бензол (1,3 г, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm: 7,38-7,28 (м, 5H), 6,13-6,04 (м, 1H), 5,44 (дд, $J=11,2$, 0,8 Гц, 1H), 5,29 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 4,44 (дд, $J=34,8$, 11,2 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,50-1,80 (м, 6H).

Стадия D: (1-(Бензилокси)-5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексил)метанол:



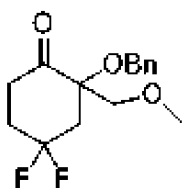
Барботировали озон через раствор (((5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексил)окси)метил)бензола (650 мг, 2,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20,0 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 30 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем позволяли нагреться до к.т. Добавляли MeOH (5,0 мл) и NaBH_4 (236 мг, 6,24 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (70 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 15-30% EtOAc в PE), получая (1-(бензилокси)-5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексил)метанол (1,1 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm: 7,36-7,19 (м, 5H), 4,53 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,92 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,69-3,57 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,08-1,85 (м, 4H).

Стадия E: (((5,5-Дифтор-2,2-диметокси-1-(метоксиметил)циклогексил)окси)метил)бензол:



Гидрид натрия (265 мг, 6,64 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,4 экв.) добавляли порциями к раствору (1-(бензилокси)-5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексил)метанола (1,5 г, 4,74 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (30,0 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли йодметан (6,73 г, 47,4 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ (60 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% EtOAc в PE), получая (((5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-(метоксиметил)циклогексил)окси)метил)бензол (1,2 г, 76%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm: 7,38-7,17 (м, 5H), 4,72 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 2,64-2,25 (м, 3H), 2,22-1,75 (м, 3H).

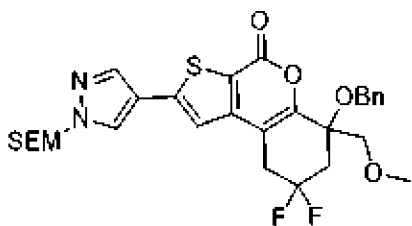
Стадия F: 2-(Бензилокси)-4,4-дифтор-2-(метоксиметил)циклогексан-1-он:



Смесь (((5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-(метоксиметил)циклогексил)окси)метил)бензола (1,33 г, 4,03 ммоль, 1,0 экв.), I_2 (102 мг,

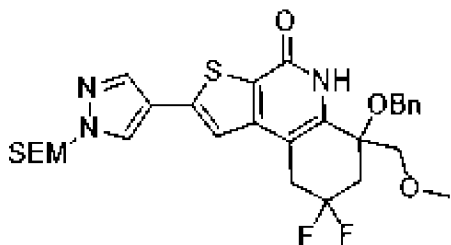
402 мкмоль, 0,1 экв.) и ацетона (30,0 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в воду, гасили насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.) и экстрагировали ДХМ (60 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% EtOAc в PE), получая 2-(бензилокси)-4,4-дифтор-2-(метоксиметил)циклогексан-1-он (1,05 г, 91%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm: 7,42-7,26 (м, 5H), 4,60 (дд, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,92-2,62 (м, 2H), 2,52-2,23 (м, 4H).

Стадия G: 6-(Бензилокси)-8,8-дифтор-6-(метоксиметил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



Смесь метил-3-бром-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилата (660 мг, 1,6 ммоль, 1,8 экв.), 2-(бензилокси)-4,4-дифтор-2-(метоксиметил)циклогексан-1-она (250 мг, 880 мкмоль, 1,0 экв.), метабисульфита натрия (50 мг, 263 мкмоль, 0,3 экв.), карбоната цезия (859 мг, 2,64 ммоль, 3,0 экв.), Sphos-Pd-G3 (137 мг, 175 мкмоль, 0,20 экв.) и толуола (50,0 мл) перемешивали в течение 16 ч при 105°C под азотом. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (60 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-35% EtOAc в PE), получая 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-(метоксиметил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (360 мг, 69%). МС набл. (ESI^+): 589,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

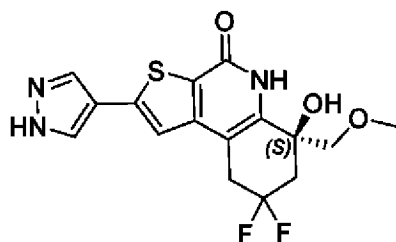
Стадия H: 6-(Бензилокси)-8,8-дифтор-6-(метоксиметил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



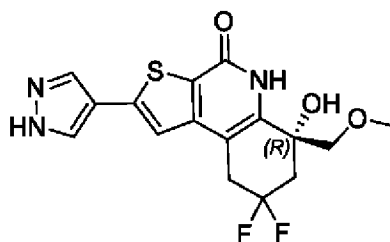
Смесь 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-(метоксиметил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-она (180 мг, 305 мкмоль, 1,0 экв.), гидроксида аммония (8,0 мл) и 2-пропилового спирта (8,0 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C в микроволновом

реакторе. Смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-1% MeOH в ДХМ), получая 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-(метоксиметил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (80 мг, 44%). МС набл. (ESI^+): 588,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия I: (S)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 48) и (R)-8,8-дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 49):



Соединение 48

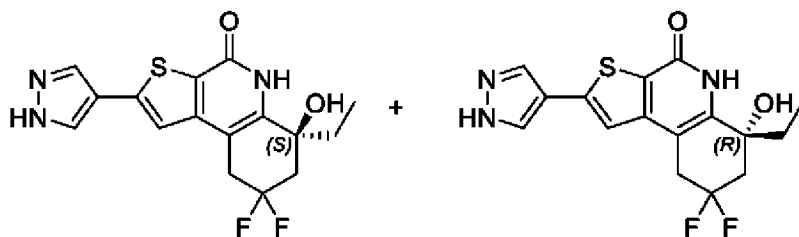


Соединение 49

Трихлорид бора (1 M, 4,7 мл, 15 экв.) добавляли к раствору 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-(метоксиметил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (190 мг, 320 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (25,0 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем гасили MeOH, концентрировали и нейтрализовали NH_3/MeOH (7 M). Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-4% MeOH в ДХМ), получая рацемический 8,8-дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (64 мг, 53%). МС набл. (ESI^+): 368,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Разделение с помощью СФХ давало каждый энантиомер. (S)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 48): МС набл. (ESI^+): 368,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. (R)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-(метоксиметил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 49): МС набл. (ESI^+): 368,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,60 (дд, $J=45,2, 10,0$ Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,77-2,61 (м, 1H), 2,38-2,19 (м, 1H).

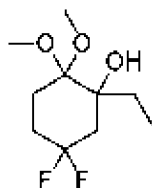
Примеры 50 и 51 - Соединения 50 и 51: (S)-6-Этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 50) и (R)-6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 51)



Соединение 50

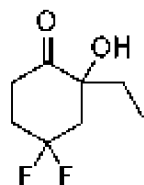
Соединение 51

Стадия А: 1-Этил-5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексан-1-ол:



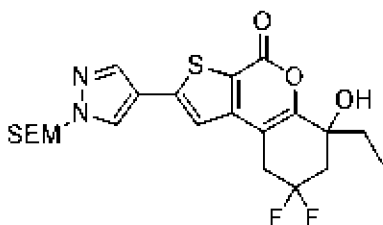
К раствору 5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-винилциклогексан-1-ола (1,8 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (90 мл) и H₂O (2,0 мл) добавляли увлажненный Pd/C (10%, 540 мг). Смесь продували азотом, затем перемешивали при 50°C в течение 16 ч под атмосферой водорода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 10-50% EtOAc в PE), получая 1-этил-5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексан-1-ол (1,5 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,39 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 1,99-1,62 (м, 8H), 0,99 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия В: 2-Этил-4,4-дифтор-2-гидроксициклогексан-1-он:



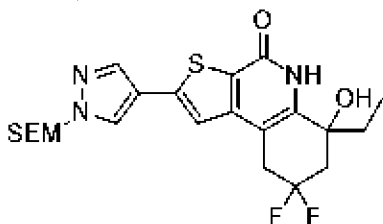
К раствору 1-этил-5,5-дифтор-2,2-диметоксициклогексан-1-ола (1,8 г, 8,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (28,0 мл) добавляли воду (7,0 мл) и трифторуксусную кислоту (7,0 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 10-50% EtOAc в PE) давала 2-этил-4,4-дифтор-2-гидроксициклогексан-1-он (1,2 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 2,84-2,70 (м, 2H), 2,59-2,46 (м, 2H), 2,29-2,11 (м, 2H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 0,84 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия С: 6-Этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тиазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



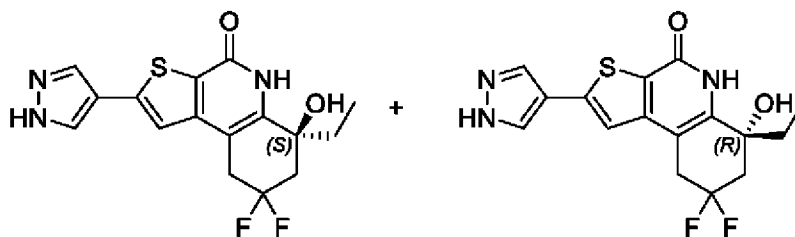
К раствору 2-этил-4,4-дифтор-2-гидроксильного циклогексана-1-она (205 мг, 1,15 ммоль, 2,0 экв.) и метил-3-бром-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилата (240 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (15,0 мл) добавляли метабисульфит натрия (22 мг, 0,12 ммоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (374 мг, 1,15 ммоль, 2,0 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105 мг, 0,12 ммоль, 0,2 экв.), ксантофос (100 мг, 0,17 ммоль, 0,3 экв.) под атмосферой N_2 . Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч, затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-100% EtOAc в PE), получая 6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (224 мг, 80%). МС набл. (ESI^+): 483,7 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия D: 6-Этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



Раствор 6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-она (595 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH (9 мл) и NH_4OH (9,0 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в DXM), получая 6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (360 мг, 60%). МС набл. (ESI^+): 482,7 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

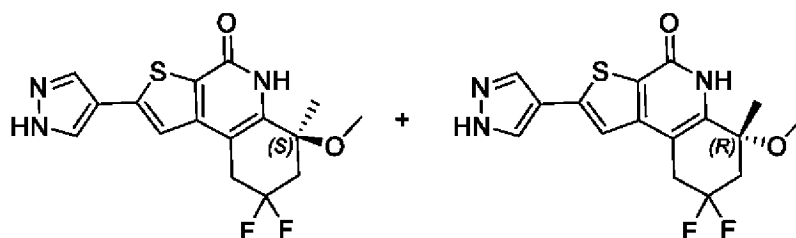
Стадия E: (S)-6-Этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 50) и (R)-6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 51):

**Соединение 50****Соединение 51**

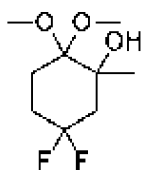
К раствору 6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (357 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 6-этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (140 мг, 54%). МС набл. (ESI^+): 352,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Индивидуальные изомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-6-Этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 50): МС набл. (ESI^+): 352,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. (R)-6-Этил-8,8-дифтор-6-гидрокси-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 51): МС набл. (ESI^+): 352,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 2,68-2,54 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 0,89-0,84 (м, 3H).

Примеры 52 и 53 - Соединения 52 и 53: (S)-8,8-Дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 52) и (R)-8,8-дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 53) (Стереоизомеры указаны произвольно)

**Соединение 52****Соединение 53**

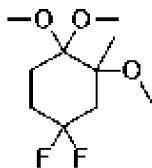
Стадия А: 5,5-Дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексан-1-ол:



В высушенную трехгорлую колбу, содержащую 5,5-дифтор-2,2-

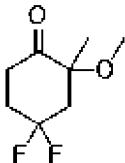
диметоксициклогексан-1-он (5,65 г, 29,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (270,0 мл), добавляли метилмагнийбромид (3 М в простом диэтиловом эфире, 29,1 мл, 87,4 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч под атмосферой N₂ и контролировали методом ТСХ до завершения. Смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.) при 0 °С, разбавляли водой (125 мл) и экстрагировали EtOAc (90 мл × 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-20% EtOAc в PE), получая 5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексан-1-ол (5,98 г, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,41 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,69 (с, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,85-1,68 (м, 2H), 1,32 (с, 3H).

Стадия В: 4,4-Дифтор-1,1,2-триметокси-2-метилциклогексан:



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу, содержащую гидрид натрия (2,28 г, 56,7 ммоль, 60% в минеральном масле, 2,0 экв.) добавляли безводный ТГФ (170,0 мл) при 0 °С, а затем смесь 5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексан-1-ола (5,98 г, 28,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3,0 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем добавляли йодметан (40,4 г, 285 ммоль, 10,0 экв.) и смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч. Дополнительный йодметан (40,4 г, 285 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к реакционной смеси при 0 °С. Смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч, затем добавляли воду при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (160 мл × 2) и объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл × 2), осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE) давала 4,4-дифтор-1,1,2-триметокси-2-метилциклогексан (5,1 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,37 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 2H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,29 (с, 3H).

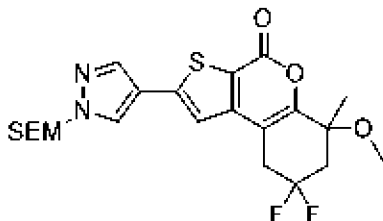
Стадия С: 4,4-Дифтор-2-метокси-2-метилциклогексан-1-он:



В колбу, содержащую 4,4-дифтор-1,1,2-триметокси-2-метилциклогексан (2,58 г, 11,51 ммоль) в ДХМ (28 мл), добавляли воду (7 мл) и трифторуксусную кислоту (7 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем экстрагировали ДХМ (30 мл × 2). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл), промывали водным NaHCO₃ (10 мл × 2) и органическую фазу осушали над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая 4,4-дифтор-2-метокси-2-метилциклогексан-1-он (1,9 г,

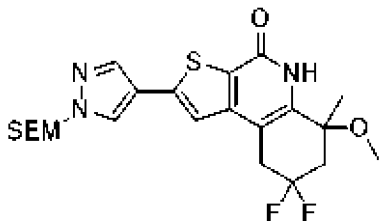
10,1 ммоль, 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 3,21 (с, 3H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 2H), 1,30 (с, 3H).

Стадия D: 8,8-Дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



К раствору метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (1,0 г, 2,4 ммоль) и 4,4-дифтор-2-метокси-2-метилциклогексан-1-она (598 мг, 3,35 ммоль) в толуоле (30,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,34 г, 7,19 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (439 мг, 479 мкмоль) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (91,1 мг, 479 мкмоль). Смесь перемешивали под азотом в течение 12 ч при 105 °С. Смесь охлаждали до 0 °С, добавляли H_2O (40 мл), и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% EtOAc в PE) давала 8,8-дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он (385 мг, 33%). МС набл. (ESI^+): 483,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

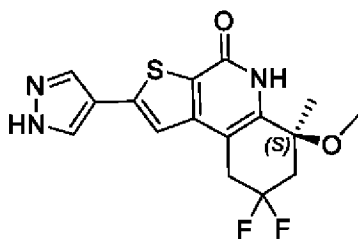
Стадия E: 8,8-Дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он:



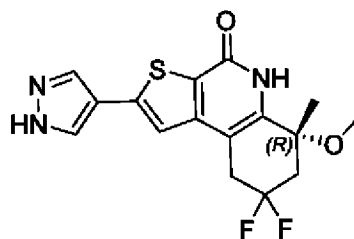
К раствору 8,8-дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-она (0,70 г, 1,45 ммоль) в MeOH (6,0 мл) добавляли гидроксид аммония (6,0 мл). Смесь перемешивали при 95 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли H_2O (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-30% EtOAc в PE), получая 8,8-дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (170 мг, 24%). МС набл. (ESI^+): 482,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия F: (S)-8,8-Дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротieno[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 52) и (R)-8,8-дифтор-6-метокси-

6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он
(Соединение 53):



Соединение 52

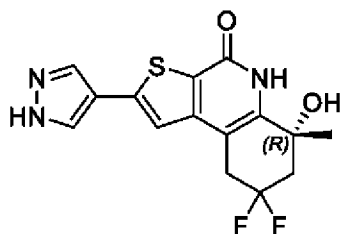


Соединение 53

К раствору 8,8-дифтор-6-метокси-6-метил-2-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-7,9-дигидро-5H-тиено[2,3-с]хинолин-4-она (170 мг, 353 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (402 мг, 3,53 ммоль, 272 мкл, 10,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25°С в течение 15 ч. Смесь затем охлаждали до 0°С и добавляли по каплям насыщенный водный NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 8,8-дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (100 мг, 80%).

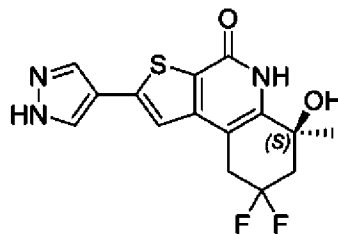
Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-8,8-Дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 52): МС набл. (ESI⁺): 352,1 [M+H]⁺. (R)-8,8-Дифтор-6-метокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 53): МС набл. (ESI⁺): 352,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,82-2,61 (м, 1H), 2,40-2,26 (м, 1H), 1,56 (с, 3H).

Примеры 54 и 55 - Соединения 54 и 55: (R)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 54) и (S)-8,8-дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 55) (Стереоизомеры указаны произвольно)



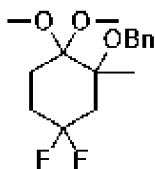
Соединение 54

+



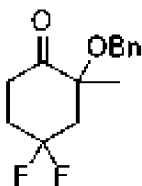
Соединение 55

Стадия А: (((5,5-Дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексил)окси)метил)бензол:



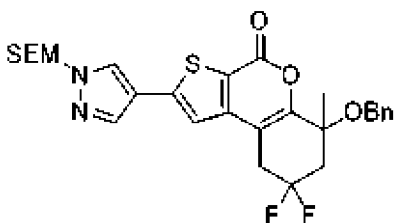
К раствору 5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексан-1-ола (300 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (3,0 мл) добавляли NaN (109 мг, 2,85 ммоль, 60% в минеральном масле, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 10 мин, затем добавляли по каплям бензилбромид (488,16 мг, 2,85 ммоль, 339 мкл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли водой (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 3) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-4% EtOAc в PE), получая (((5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексил)окси)метил)бензол (370 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,36-7,24 (м, 5H), 4,60-4,52 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 2,50-2,35 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 2,05-1,89 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,38 (с, 3H).

Стадия В: 2-(Бензилокси)-4,4-дифтор-2-метилциклогексан-1-он:



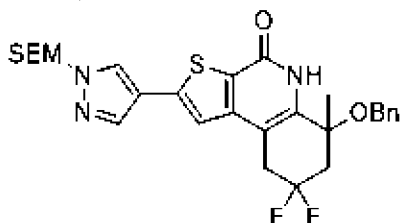
К раствору (((5,5-дифтор-2,2-диметокси-1-метилциклогексил)окси)метил)бензола (370 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (15,0 мл) добавляли йод (31,7 мг, 125 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем гасили насыщенным Na₂SO₃ (водн.) (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE), получая 2-(бензилокси)-4,4-дифтор-2-метилциклогексан-1-он (280 мг, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,35-7,26 (м, 5H), 4,56 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,26 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,41 (с, 3H).

Стадия С: 6-(Бензилокси)-8,8-дифтор-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]хромен-4-он:



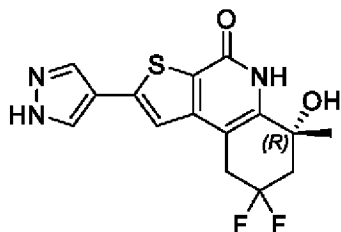
К раствору метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (240 мг, 575 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(бензилокси)-4,4-дифтор-2-метилциклогексан-1-она (292 мг, 1,15 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (18,0 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105 мг, 115 мкмоль, 0,20 экв.), ксантфос (133 мг, 230 мкмоль, 0,40 экв.) и карбонат цезия (562 мг, 1,72 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч под азотом, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-16% EtOAc в PE), получая 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-он (220 мг, 68%). МС набл. (ESI^+): 559,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия D: 6-(Бензилокси)-8,8-дифтор-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он:

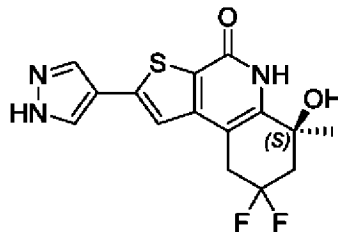


К раствору 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-она (220 мг, 394 мкмоль) в MeOH (7 мл) добавляли аммиак (7 М в MeOH, 7,0 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч, затем охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% MeOH в ДХМ), получая 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (180 мг, 77%). МС набл. (ESI^+): 558,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия E: (R)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 54) и (S)-8,8-дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5Н)-он (Соединение 55) (Стереоизомеры указаны произвольно):



Соединение 54



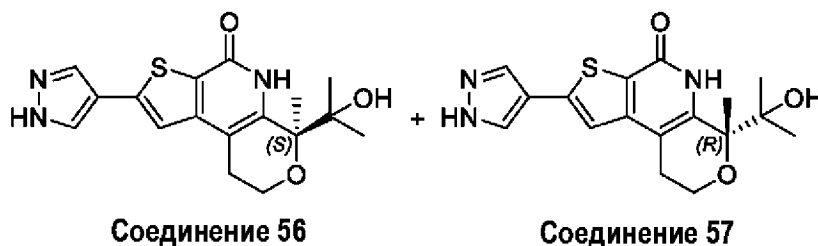
Соединение 55

К раствору 6-(бензилокси)-8,8-дифтор-6-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-

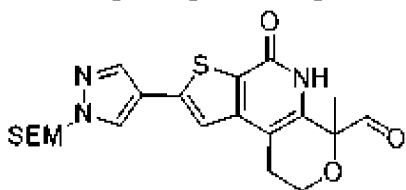
4(5H)-она (90 мг, 161 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляли трихлорид бора (1 М, 2,0 мл, 12 экв.) при -5 °С. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -5 °С, гасили MeOH, затем концентрировали под потоком азота. Значение уровня pH доводили до около 9, постепенно добавляя NH₃/MeOH (7 М). Затем смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% MeOH в ДХМ), получая рацемический 8,8-дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (23 мг, 42%). МС набл. (ESI⁺): 338,3 [(M+H)⁺].

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (R)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 54): МС набл. (ESI⁺): 338,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,24 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,56 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 2H), 1,54 (с, 3H). (S)-8,8-Дифтор-6-гидрокси-6-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 55): МС набл. (ESI⁺): 338,0 [(M+H)⁺].

Примеры 56 и 57 - Соединения 56 и 57: (S)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 56) и (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 57)



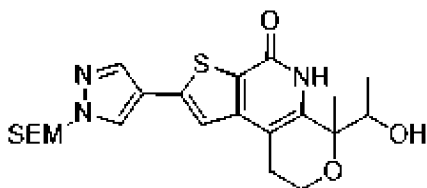
Стадия А: 4-Метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-4-карбальдегид:



Смесь 4-(гидроксиметил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-она (100 мг, 223 мкмоль, 1,0 экв., синтезирован в соответствии с процедурами для Соединений 34 и 35), IBX (2-йодоксибензойной кислоты) (626 мг, 2,23 ммоль, 10,0 экв.) и ДХМ (12 мл) перемешивали в течение 24 ч при 45 °С. Смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃, экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-4% MeOH в ДХМ), получая 4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

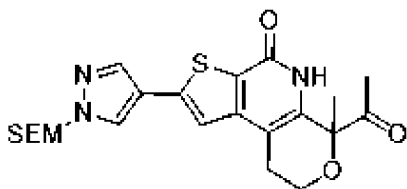
b]тиено[3,2-d]пиридин-4-карбальдегид (80 мг, 80%). МС набл. (ESI^+): 464,3 $[(\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H})^+]$.

Стадия В: 4-(1-Гидроксиэтил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он:



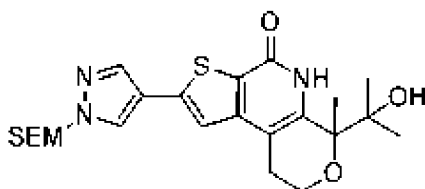
К раствору 4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-4-карбальдегида (160 мг, 360 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (7,5 мл) добавляли метилмагнийбромид (3 М в простом диэтиловом эфире, 23,3 мл, 195 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч, гасили насыщенным NH_4Cl (водн.), затем выливали в воду и экстрагировали ДХМ (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-4% MeOH в ДХМ), получая 4-(1-гидроксиэтил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (152 мг, 82%). МС набл. (ESI^+): 462,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия С: 4-Ацетил-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он:



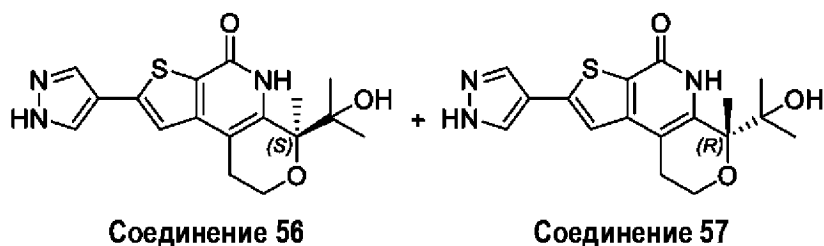
К раствору 4-(1-гидроксиэтил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-она (126 мг, 273 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (694 мг, 1,64 ммоль, 6,0 экв.) маленькими порциями при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем гасили насыщенным Na_2SO_3 (водн.) и экстрагировали ДХМ (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-3% MeOH в ДХМ), получая 4-ацетил-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (85 мг, 67%). МС набл. (ESI^+): 460,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия D: 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он:



К раствору 4-ацетил-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-она (85 мг, 185 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) добавляли метилмагнийбромид (3 М в простом диэтиловом эфире, 2,0 мл, 32,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили насыщенным NH_4Cl (водн.), затем выливали в воду и экстрагировали ДХМ (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои осушали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-4% MeOH в ДХМ), получая 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (50 мг, 56%). МС набл. (ESI^+): 476,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия E: (S)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 56) и (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 57):

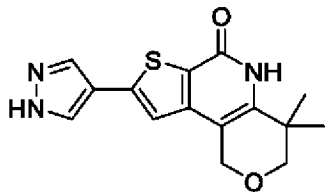


К раствору 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-она (75 мг, 160 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл) при 0 °С. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали под потоком азота и уровень pH доводили до около 9, постепенно добавляя NH_3/MeOH (7 М) при 0 °С. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-7% MeOH в ДХМ), получая рацемический 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (48 мг, 85%). МС набл. (ESI^+): 346,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Индивидуальные энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-b]тиено[3,2-d]пиридин-6(4H)-он (Соединение 56): МС набл. (ESI^+): 346,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,02-3,89 (м, 2H), 2,76-2,60 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,00 (с,

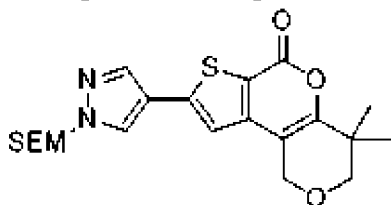
3Н). (R)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6(4Н)-он (Соединение 57): МС набл. (ESI⁺): 346,2 [(M+H)⁺].

Пример 58 - Соединение 58: 4,4-Диметил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он



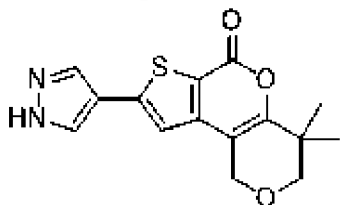
Соединение 58

Стадия А: 4,4-Диметил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



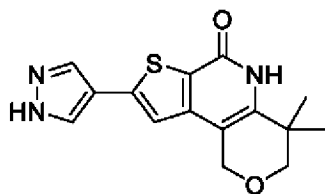
Метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг, 240 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФ (10,0 мл), после чего прибавляли 3,3-диметилтетрагидропиран-4-он (61 мг, 480 мкмоль, 2,0 экв.), Na₂S₂O₅ (9,0 мг, 48 мкмоль, 0,20 экв.), Cs₂CO₃ (230 мг, 720 мкмоль, 3,0 экв.) и BINAP-Pd-G3 (24 мг, 24 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч, охлаждали, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂ 0-4% MeOH в ДХМ) давала 4,4-диметил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (20 мг, 19%). МС набл. (ESI⁺): 433,4 [(M+H)⁺].

Стадия В: 4,4-Диметил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



Смесь 4,4-диметил-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (45 мг, 100 мкмоль), ДХМ (5,0 мл) и трифторуксусной кислоты (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, получая 4,4-диметил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (40 мг), который использовали без дополнительной очистки. МС набл. (ESI⁺): 303,2 [(M+H)⁺].

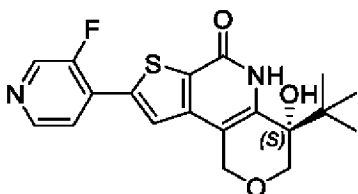
Стадия С: 4,4-Диметил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:



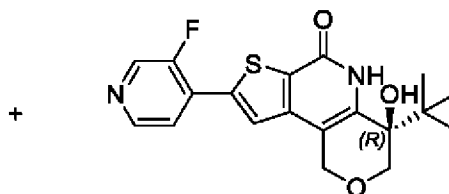
Соединение 58

Смесь 4,4-диметил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (40 мг, неочищенный), NH_4OH (5,0 мл) и MeOH (5,0 мл) нагревали до 100°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% MeOH в ДХМ), получая 4,4-диметил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (9,0 мг, 36%). МС набл. (ESI^+): 302,2 [$\text{M}+\text{H}^+$]; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 13,21 (шир.с, 1Н), 11,20 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 4,69 (с, 2Н), 3,57 (с, 2Н), 1,26 (с, 6Н).

Примеры 59 и 60 - Соединения 59 и 60: (S)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фторпиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 59) и (R)-4-(трет-бутил)-8-(3-фторпиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 60) (стереохимия для Соединений 59 и 60 указана произвольно)

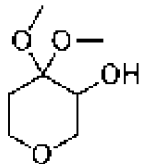


Соединение 59



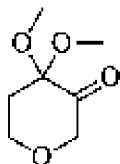
Соединение 60

Стадия А: 4,4-Диметокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол:



Раствор тетрагидропиран-4-она (40,0 г, 400 ммоль, 1,0 экв.) и гидроксида калия (67,3 г, 1,20 моль, 3,0 экв.) в MeOH (1,7 л) охлаждали до 0°C и медленно добавляли I_2 (117 г, 459 ммоль, 1,15 экв.). Реакционной смеси позволяли нагреться до к.т. и через 4 ч смесь концентрировали. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (300 мл), получая 4,4-диметокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол (50 г, использовали без дополнительной очистки). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4,75 (с, 1Н), 3,68-3,54 (м, 2Н), 3,52-3,41 (м, 2Н), 3,32-3,25 (м, 1Н), 3,12 (с, 3Н), 3,11 (с, 3Н), 1,84-1,76 (м, 1Н), 1,62-1,57 (м, 1Н).

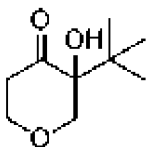
Стадия В: 4,4-Диметоксидигидро-2Н-пиран-3(4Н)-он:



Раствор 4,4-диметокситетрагидропиран-3-ола (40,0 г, 247 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (900 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли DMP (периодинан Десса-Мартина) (157 г, 370 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали до 30°С в течение 16 ч, после чего добавляли смесь петролейного эфира и EtOAc (8:1, 400 мл). Фильтрат концентрировали и очищали (SiO₂, 5% петролейного эфира в EtOAc), получая 4,4-диметоксидигидро-2Н-пиран-3(4Н)-он (23 г, 45%, 2 стадии) в виде светло-желтого твердого вещества.

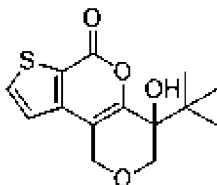
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,99 (с, 2Н), 3,87-3,80 (м, 2Н), 3,14 (с, 6Н), 2,16-2,10 (м, 2Н).

Стадия С: 3-(трет-Бутил)-3-гидрокситетрагидро-4Н-пиран-4-он:



Раствор 4,4-диметокситетрагидропиран-3-она (10,0 г, 62,4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (100 мл) охлаждали до -78°С и добавляли по каплям t-BuLi (1,3 М в ТГФ, 62 мл, 1,3 экв.) в течение 30 мин. Смесь перемешивали при -78°С в течение 2 ч, после чего добавляли по каплям HCl (2 М водн., 94 мл) в течение 15 мин. После прибавления, смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл), промывали рассолом (2 × 100 мл) и объединенные органические слои концентрировали и очищали (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE), получая 3-(трет-бутил)-3-гидрокситетрагидро-4Н-пиран-4-он (3,6 г, 33%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,05 (с, 1Н), 4,06 (дд, J=12,0, 1,2 Гц, 1Н), 4,03-3,95 (м, 1Н), 3,75-3,64 (м, 1Н), 3,35 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 2,60-2,52 (м, 2Н), 0,95 (с, 9Н).

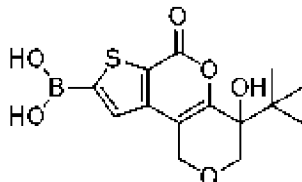
Стадия D: 4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1Н,6Н-тирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



В высушенную трехгорлую колбу, содержащую метил-3-бромтиофен-2-карбоксилат (2 г, 9,05 ммоль, 1,0 экв.) и 3-трет-бутил-3-гидрокситетрагидропиран-4-он (1,56 г, 9,05 ммоль, 1,0 экв.), добавляли безводный толуол (50 мл). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х), после чего добавляли Pd₂(dba)₃ (414 мг, 452 мкмоль, 0,050 экв.), ксантфос (524 мг, 905 мкмоль, 0,10 экв.), K₃PO₄ (3,84 г, 18,1 ммоль, 2,0 экв.). Ее снова дегазировали и продували N₂ (3х) и перемешивали при 105°С в течение 16 ч. Смесь

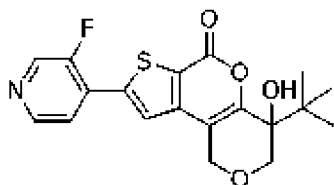
охлаждали до к.т., фильтровали, и фильтрат концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-30% EtOAc в PE) и дополнительная очистка обращеннофазовой хроматографией на колонке ($\text{C}_{18} \text{SiO}_2$, 0-30% MeCN в воде (0,1% NH_4OH)) давали 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (600 мг, 2,14 ммоль, 24%) в виде твердого вещества белого цвета. МС набл. (ESI^+): 281,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия E: (4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-6-оксо-4,6-дигидро-1H,3H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-8-ил)бороновая кислота:



Смесь 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (500 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,37 г, 10,7 ммоль, 1,55 мл, 6,0 экв.), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (59,1 мг, 89,2 мкмоль, 0,050 экв.), 2,6-диизопропил-N-(пиридин-2-илметил)анилина (47,5 мг, 178 мкмоль, 0,10 экв.) и безводного DME (10 мл) перемешивали при 85°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-6-оксо-4,6-дигидро-1H,3H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-8-ил)бороновую кислоту (2 г, неочищенная) которую использовали без дополнительной очистки. МС набл. (ESI^+): 325,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

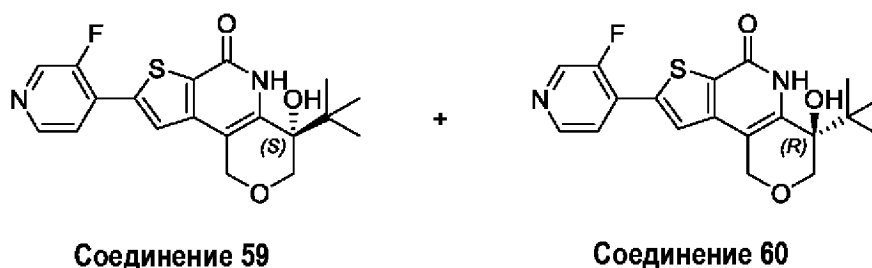
Стадия F: 10-трет-Бутил-4-(3-фтор-4-пиридил)-10-гидрокси-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он:



К смеси (10-трет-бутил-10-гидрокси-7-оксо-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-4-ил)бороновой кислоты (130 мг, 401 мкмоль, 1,0 экв.), Na_2CO_3 (128 мг, 1,20 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (12 мл) и H_2O (1,2 мл) добавляли 3-фтор-4-йодпиридин (99 мг, 441 мкмоль, 1,1 экв.) и Sphos-Pd-G3 (32 мг, 40,1 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 (2х), после чего перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли ДХМ/MeOH=10/1 (300 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 0-5% MeOH в ДХМ), получая 10-трет-бутил-4-(3-фтор-4-пиридил)-10-гидрокси-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он (280 мг, 23%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС набл. (ESI^+): 376,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия G: (S)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фторпиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 59) и (R)-4-(трет-

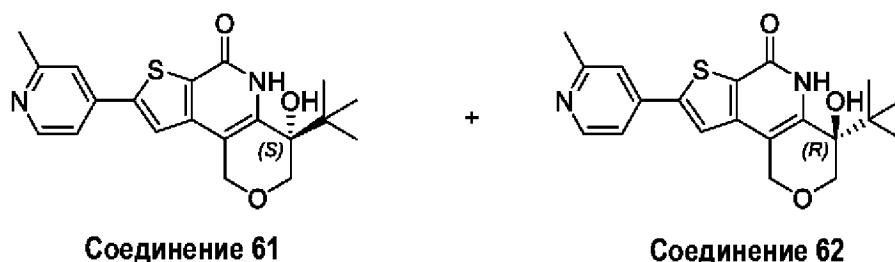
бутил)-8-(3-фтортиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 60):



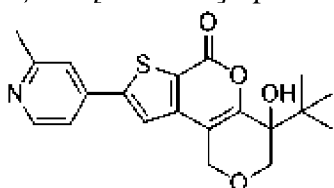
Раствор 10-трет-бутил-4-(3-фтор-4-пиридил)-10-гидрокси-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-она (140 мг, 373 мкмоль, 1,0 экв.) в NH₃/MeOH (7,0 М, 10 мл) перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали *in vacuo*, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂ 0-5% MeOH в ДХМ), получая 4-(трет-бутил)-8-(3-фторпиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (123 мг, 44%) МС набл. (ESI⁺): 375,0 [(M+H)⁺].

Энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фторпиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 59): МС набл. (ESI⁺): 375,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 10,41 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,08-7,99 (м, 2H), 5,36 (с, 1H), 4,82 (дд, J=44,0, 15,2 Гц, 2H), 4,14 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,46 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,04 (с, 10H). (R)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фторпиридин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 60): МС набл. (ESI⁺): 375,0 [(M+H)⁺].

Примеры 61 и 62 - Соединения 61 и 62: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 61) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 62) (стереохимия для Соединений 61 и 62 указана произвольно)

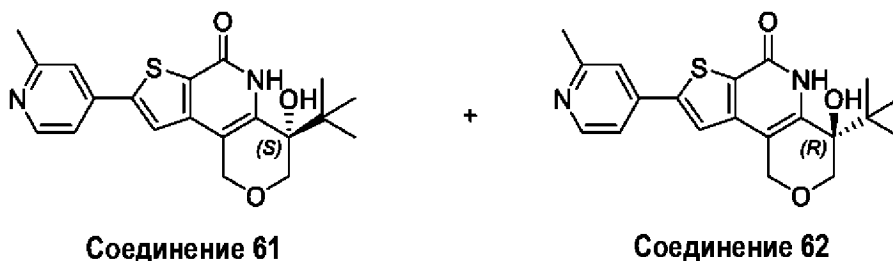


Стадия А: 10-трет-Бутил-10-гидрокси-4-(2-метил-4-тиридил)-8,12-диокса-5-тиастрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он:



4-Йод-2-метилпиридин обрабатывали в условиях, аналогичных описанным для Соединения 59, Стадия F, получая 10-трет-бутил-10-гидрокси-4-(2-метил-4-пиридил)-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он (169 мг, 29%). МС набл. (ESI⁺): 372,2 [M+H]⁺.

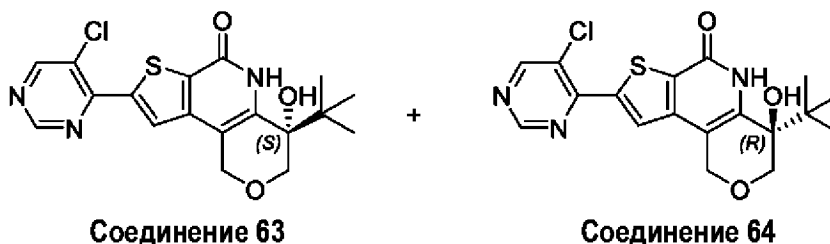
Стадия B: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 61) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 62):



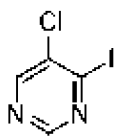
10-трет-Бутил-10-гидрокси-4-(2-метил-4-пиридил)-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он обрабатывали в условиях, аналогичных описанным для Соединения 59, Стадия G, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (200 мг, 78%). МС набл. (ESI⁺): 371,1 [M+H]⁺.

Энантиомеры выделяли с помощью хиральной СФХ. (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 61): МС набл. (ESI⁺): 371,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (дд, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,80 (дд, J=38,8, 14,8 Гц, 2H), 4,14 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,45 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,03 (с, 9H). (R)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 62): МС набл. (ESI⁺): 371,0 [(M+H)⁺].

Примеры 63 и 64 - Соединения 63 и 64: (S)-4-(трет-Бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 63) и (R)-4-(трет-бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 64) (стереохимия для Соединений 63 и 64 указана произвольно)

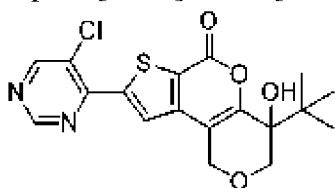


Стадия A: 5-Хлор-4-йодпиримидин:



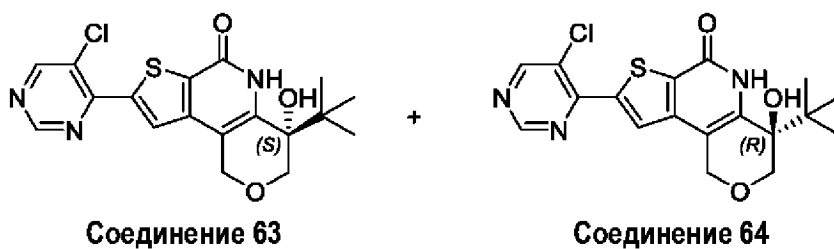
К раствору 5-хлорпиримидин-4-амина (500 мг, 3,86 ммоль, 1,0 экв.) и диодметана (2,07 г, 7,72 ммоль, 622 мкл, 2,0 экв.) в CH_3CN (20 мл) добавляли по каплям изопентилнитрит (995 мг, 8,49 ммоль, 1,14 мл, 2,2 экв.) в CH_3CN (1 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, после чего нагревали до 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-3% EtOAc в PE), получая 5-хлор-4-йодпиримидин (410 мг, выход 44%). МС набл. (ESI^+): 241,1 [(M+H)⁺].

Стадия В: 4-(трет-Бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



Условия, аналогичные описанным для Соединения 59, Стадия F, использовали для (4-(трет-бутил)-4-гидрокси-6-оксо-4,6-дигидро-1Н,3Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-8-ил)бороновой кислоты и 5-хлор-4-йодпиримидина, получая 4-(трет-бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (76 мг, 31%). МС набл. (ESI^+): 393,4 [(M+H)⁺].

Стадия С: (*S*)-4-(трет-Бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пирин-6-он (Соединение 63) и (*R*)-4-(трет-бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пирин-6-он (Соединение 64):

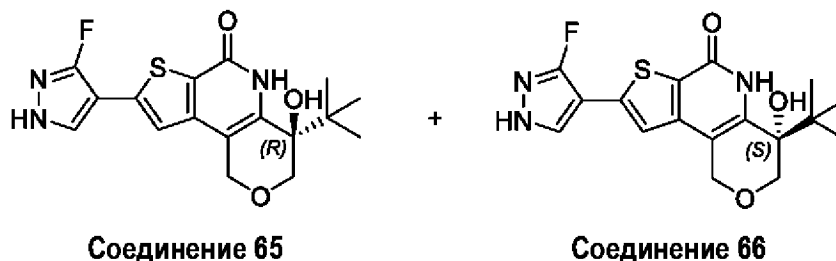


Условия, аналогичные описанным для Соединения 59, Стадия G, использовали для 4-(трет-бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она, получая 4-(трет-бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пирин-6-он (53 мг, 70%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС набл. (ESI^+): 392,4 [(M+H)⁺].

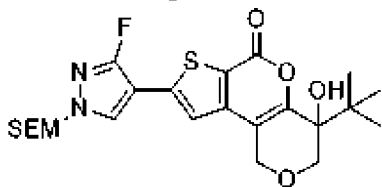
Для разделения энантиомеров использовали хиральную СФХ. (*S*)-4-(трет-Бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пирин-6-он (Соединение 63): МС набл. (ESI^+): 392,0 [(M+H)⁺]; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 10,46 (с, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 5,36 (с, 1Н), 4,93-4,76

(м, 2H), 4,14 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,46 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H). (R)-4-(трет-Бутил)-8-(5-хлорпиримидин-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 64): МС набл. (ESI⁺): 392,0 [(M+H)⁺].

Примеры 65 и 66 - Соединения 65 и 66: (R)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 65) и (S)-4-(трет-бутил)-8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 66) (стереохимия для Соединений 65 и 66 указана произвольно)

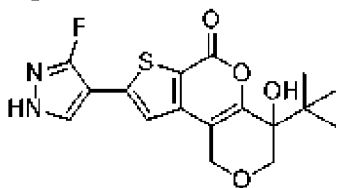


Стадия А: 4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол обрабатывали в условиях, аналогичных описанным для Соединения 59, Стадия D, получая 4-(трет-бутил)-8-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (10 мг, 13%). МС набл. (ESI⁺): 495,5 [(M+H)⁺].

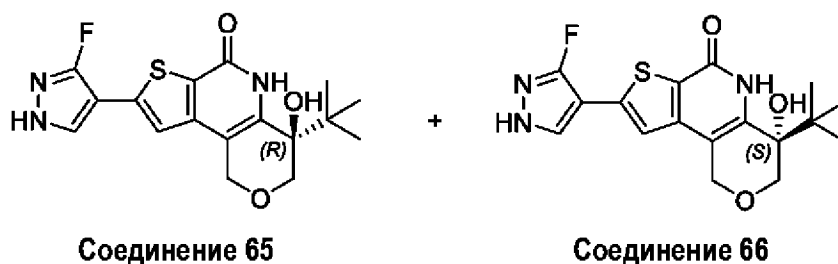
Стадия В: 4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



К раствору 4-(трет-бутил)-8-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (100 мг, 202 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли трихлорид бора (1,0 М, 1,0 мл, 5,0 экв.) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78°С в течение 2 ч, после чего добавляли MeOH. Смесь концентрировали in vacuo, получая 4-(трет-бутил)-8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (75 мг, использовали без дополнительной очистки). МС набл. (ESI⁺): 365,5 [(M+H)⁺].

Стадия С: (R)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 65) и (S)-4-(трет-

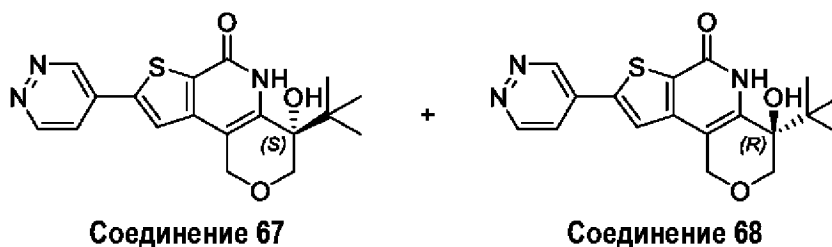
бутил)-8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 66):



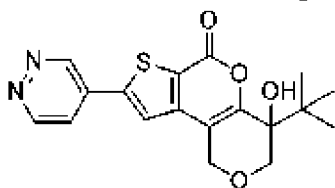
4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он обрабатывали в условиях, аналогичных описанным для Соединения 59, Стадия G, получая 4-(трет-бутил)-8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (40 мг, 110 мкмоль, 45%, 2 стадии). МС набл. (ESI^+): 364,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

The изомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ. (R)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 65): МС набл. (ESI^+): 364,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 12,83 (шир.с, 1Н), 10,16 (шир.с, 1Н), 8,32 (д, $J=1,8$ Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 4,75 (дд, $J=34,2, 14,8$ Гц, 2Н), 4,12 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 3,44 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 1,03 (с, 9Н). (S)-4-(трет-Бутил)-8-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 66): МС набл. (ESI^+): 364,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 67 и 68 - Соединения 67 и 68: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 67) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 68) (стереохимия для Соединений 67 и 68 указана произвольно)



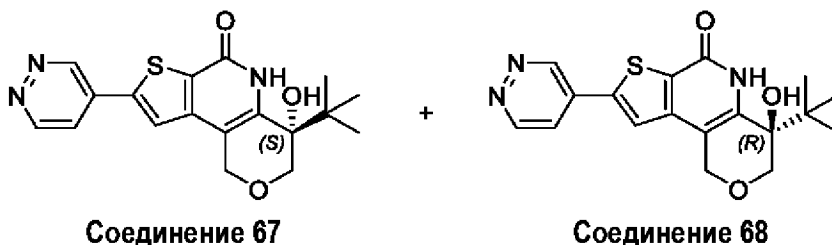
Стадия A: 4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



Условия, аналогичные описанным для Соединения 59, Стадия F, использовали для

4-бромпиридазина гидробромида, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (53 мг, 40%). МС набл. (ESI^+): 359,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

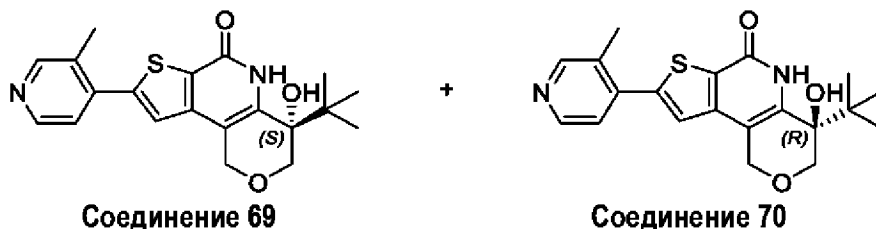
Стадия В: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 67) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 68):



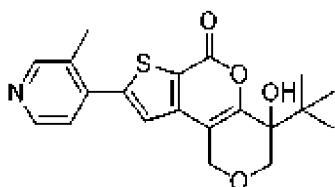
Условия, аналогичные описанным для Соединения 59, Стадия G, использовали для 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (37 мг, 66%). МС набл. (ESI^+): 358,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 67): МС набл. (ESI^+): 358,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 10,45 (с, 1H), 9,76-9,75 (м, 1H), 9,35-9,33 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,87-4,75 (м, 2H), 4,14 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,46 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,03 (с, 9H). (R)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(пиридазин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 68): МС набл. (ESI^+): 358,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Примеры 69 и 70 - Соединения 69 и 70: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 69) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 70) (стереохимия для Соединений 69 и 70 указана произвольно)

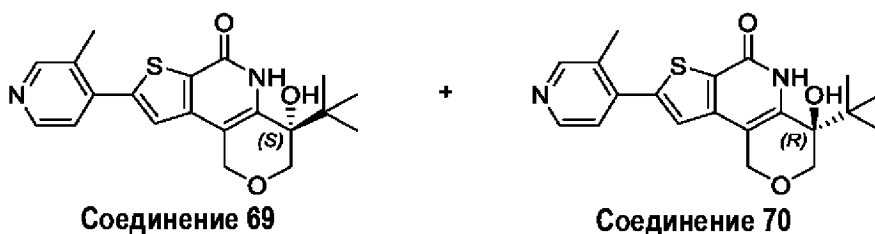


Стадия А: 4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



Условия, аналогичные описанным для Соединения 59, Стадия F, использовали для 4-бром-3-метилпиридина гидрохлорида, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (87 мг, 63%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС набл. (ESI⁺): 372,4 [(M+H)⁺].

Стадия B: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 69) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 70):



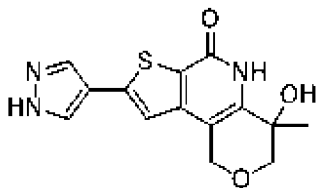
Условия, аналогичные описанным для Соединения 59, Стадия G, использовали для 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (36 мг, 41%). МС набл. (ESI⁺): 371,4 [(M+H)⁺].

Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 69): МС набл. (ESI⁺): 371,0 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 10,30 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,87-4,72 (м, 2H), 4,14 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,45 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H). (R)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 70) (27,2 мг, 29%). МС набл. (ESI⁺): 371,0 [(M+H)⁺].

Пример 71 - Соединение 71: 4-Метил-8-(1H-пирозол-4-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он

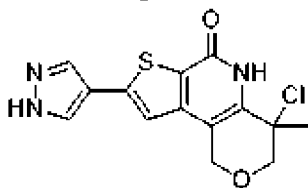


*Стадия А: 4-Гидрокси-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:*



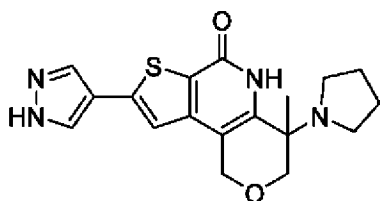
В высушенную трехгорлую колбу, содержащую трет-бутил-4-(4-гидрокси-4-метил-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-8-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (500 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.), добавляли ТГФ (50 мл) и смесь дегазировали и продували N₂ (3х). Добавляли метилмагнийбромид (1 М, 25,8 мл, 20,0 экв.) при 0 °С, после чего нагревали до к.т. Через 2 ч добавляли раствор NH₄Cl (13 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои осушали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-8% MeOH в ДХМ), получая 4-гидрокси-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (340 мг, 69%). МС набл. (ESI⁺): 304,1 [(M+H)⁺].

*Стадия В: 4-Хлор-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:*



Оксалилхлорид (15 мл) и N, N-диметилформамид (0,1 мл) добавляли к раствору 4-гидрокси-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-она (340 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°С и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, получая 4-хлор-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (280 мг, использовали без дополнительной очистки).

*Стадия С: 4-Метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 71):*

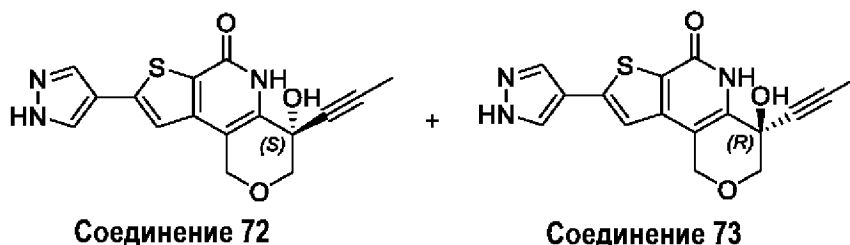


Соединение 71

Раствор 4-хлор-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-она (280 мг, неочищенный) в ацетонитриле (40 мл) охлаждали до 0 °С, после чего добавляли по каплям пирролидин (15 мл). Реакционной смеси позволяли

нагреться до к.т. и выдерживали в течение 16 ч, после чего концентрировали и очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (0-20% MeCN в воде (0,1% FA (муравьиной кислоты))). Дополнительная очистка препаративной ТСХ (SiO₂, 0-10% MeOH в ДХМ) давала 4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 71) (2,2 мг, 17%). МС набл. (ESI⁺): 357,2 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 8,11 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 4,74 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,61 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,12 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,58 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,80 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 1H), 1,65 (с, 4H), 1,42 (с, 3H).

Примеры 72 и 73 - Соединения 72 и 73: (S)-4-Гидрокси-4-(проп-1-ин-1-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 72) и (R)-4-гидрокси-4-(проп-1-ин-1-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 73) (стереохимия для Соединений 72 и 73 указана произвольно)

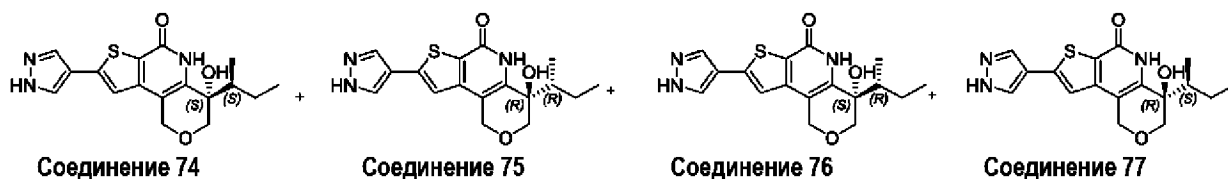


К раствору трет-бутил-4-(7,10-диоксо-12-окса-5-тиа-8-азатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-4-ил)пиразол-1-карбоксилата (100 мг, 258 мкмоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли проп-1-ин-1-илмагнийбромид (0,5 М, 10 мл, 20 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, после чего медленно добавляли Н₂О (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×350 мл) и объединенную органическую фазу осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией на колонке с силикагелем (SiO₂, 0-10% MeOH в ДХМ), получая 4-гидрокси-4-(проп-1-ин-1-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (110 мг, 43%). МС набл. (ESI⁺): 328,0 [(M+H)⁺].

Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-4-Гидрокси-4-(проп-1-ин-1-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 72): МС набл. (ESI⁺): 328,1 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,94 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,76 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,86 (с, 3H). (R)-4-Гидрокси-4-(проп-1-ин-1-ил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 73): МС набл. (ESI⁺): 327,8 [(M+H)⁺].

Примеры 74, 75, 76 и 77 - Соединения 74, 75, 76 и 77: (S)-4-((S)-втор-Бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 74), (R)-4-((R)-втор-бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 75), (S)-4-((R)-втор-

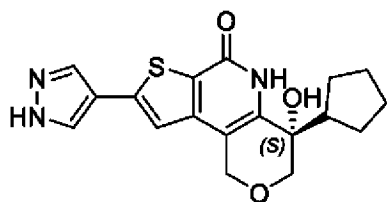
бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 76) и (R)-4-((S)-втор-бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 77) (стереохимия для Соединений 74, 75, 76 и 77 указана произвольно)



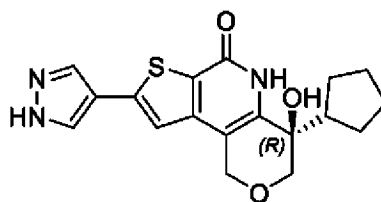
Процедуру, аналогичную приведенной для Соединения 72, Стадия А, проводили с трет-пентилмагнийхлоридом (1 М в ТГФ, 7,74 мл, 30 экв.), получая 4-(втор-бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (35,2 мг, 39%). МС набл. (ESI⁺): 346,2 [(M+H)⁺].

Четыре диастереомера разделяли хиральной СФХ. (S)-4-((S)-втор-Бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 74): МС набл. (ESI⁺): 346,2 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,28 (шир.с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,77-4,53 (м, 2H), 3,92 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,56 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,09-0,97 (м, 1H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,72 (д, J=7,2 Гц, 3H). (R)-4-((R)-втор-Бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 75): МС набл. (ESI⁺): 346,0 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,28 (шир.с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,73-4,53 (м, 2H), 3,93 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,15-1,05 (м, 2H), 0,98 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,77 (т, J=7,2 Гц, 3H). (S)-4-((R)-втор-Бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 76): МС набл. (ESI⁺): 346,0 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,09 (шир.с, 2H), 7,41 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,72-4,62 (м, 2H), 3,93 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,13-1,09 (м, 2H), 0,98 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,76 (д, J=7,2 Гц, 3H). (R)-4-((S)-втор-Бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 77): МС набл. (ESI⁺): 346,0 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,27 (шир.с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,65 (т, J=9,2 Гц, 2H), 3,92 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,56 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 0,97-1,10 (м, 1H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,72 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Примеры 78 и 79 - Соединения 78 и 79: (S)-4-Циклопентил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 78) и (R)-4-циклопентил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 79) (стереохимия для Соединений 78 и 79 указана произвольно)



Соединение 78

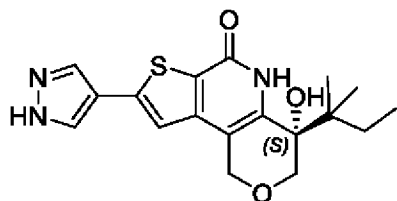


Соединение 79

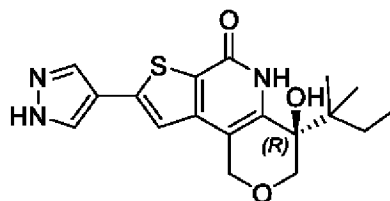
Циклопентилмагнийбромид (17 ммоль, 17 мл, 10 экв.) быстро добавляли к раствору трет-бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,0 г, 1,73 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) при к.т. Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 и перемешивали в течение 2 ч при к.т. Добавляли раствор NH_4Cl (160 мл) и смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×40 мл). Объединенные органические слои осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Хроматография на колонке (SiO_2 , 0-5% $MeOH$ в DXM), а затем обращеннофазовая хроматография на колонке ($C18-SiO_2$, 0-20% $MeCN$ в воде (0,1% FA)) давала 4-циклопентил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (130 мг, 14%). МС набл. (ESI^+): 358,1 $[(M+H)^+]$.

Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-4-Циклопентил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 78): МС набл. (ESI^+): 357,8 $[(M+H)^+]$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,11 (шир.с, 2H), 7,40 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,71 (кв, $J=14,4$ Гц, 2H), 3,90 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,57 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,69-1,37 (м, 9H). (R)-4-Циклопентил-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 79): МС набл. (ESI^+): 357,8 $[(M+H)^+]$.

Примеры 80 и 81 - Соединения 80 и 81: (S)-4-Гидрокси-4-(трет-пентил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 80) и (R)-4-гидрокси-4-(трет-пентил)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 81) (стереохимия для Соединений 80 и 81 указана произвольно)



Соединение 80



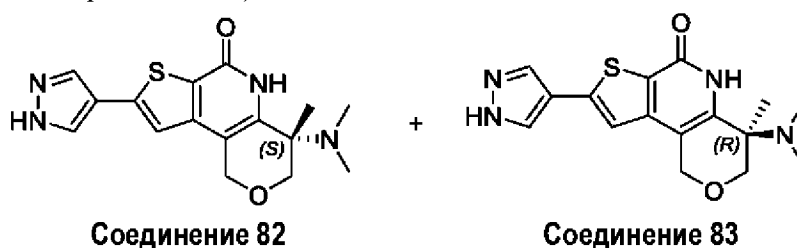
Соединение 81

Процедуру, аналогичную описанной для Соединения 72, Стадия А, проводили с хлор-(1,1-диметилпропил)магнием, получая 4-(втор-бутил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (30 мг, 32%). МС набл. (ESI^+): 360,2 $[(M+H)^+]$.

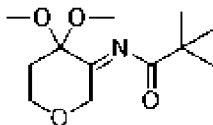
Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-4-Гидрокси-4-(трет-пентил)-8-(1H-

пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 80): МС набл. (ESI⁺): 360,2 [(M+H)⁺]; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,23 (с, 1Н), 9,99 (с, 1Н), 8,29 (шир.с, 1Н), 7,96 (шир.с, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 5,31 (с, 1Н), 4,74 (кв, J=14,8 Гц, 2Н), 4,17 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 3,44 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 1,63-1,56 (м, 1Н), 1,33-1,38 (м, 1Н), 0,96 (д, J=6,0 Гц, 7Н), 0,76 (с, 2Н). (R)-4-Гидрокси-4-(трет-пентил)-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 81): МС набл. (ESI⁺): 360,2 [(M+H)⁺].

Примеры 82 и 83 - Соединения 82 и 83: (S)-4-(Диметиламино)-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 82) и (R)-4-(диметиламино)-4-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 83) (стереохимия для Соединений 82 и 83 указана произвольно)

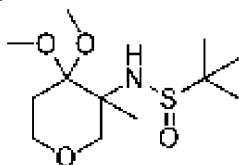


Стадия А: N-(4,4-Диметоксидигидро-2Н-тиран-3(4Н)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид:



К раствору 2-метилпропан-2-сульфинамида (15,2 г, 125 ммоль, 2,0 экв.) и 4,4-диметокситетрагидропиран-3-она (10 г, 62 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли Ti(EtO)₄ (28,6 г, 125 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, после чего охлаждали. Добавляли воду (100 мл) и двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Собранные органические фазы промывали рассолом (100 мл), осушали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке с силикагелем (SiO₂, 0-60% EtOAc в PE), получая N-(4,4-диметокситетрагидропиран-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (8,4 г, 51%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. МС набл. (ESI⁺): 264,1 [(M+H)⁺].

Стадия В: N-(4,4-Диметокси-3-метилтетрагидро-2Н-тиран-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид:

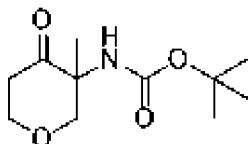


Раствор N-(4,4-диметокситетрагидропиран-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,4 г, 32 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (150 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по

каплям MeMgBr (1,0 М, 96 мл, 96 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и при к.т. в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (100 мл) и двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке с силикагелем (SiO₂, 0-70% EtOAc в PE), получая N-(4,4-диметокси-3-метилтетрагидропиран-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (5,4 г, 61%).

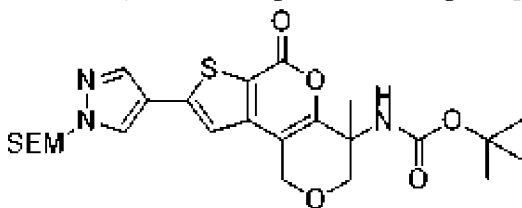
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 4,10 (с, 1H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,51-3,36 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 1,91-1,77 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,21 (с, 9H).

Стадия С: трет-Бутил-N-(3-метил-4-оксотетрагидропиран-3-ил)карбамат:



К раствору N-(4,4-диметокси-3-метилтетрагидропиран-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (660 мг, 2,36 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (10 мл), смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли, получая 3-амино-3-метилтетрагидропиран-4-она хлористоводородную соль (477 мг, неочищенная). Неочищенный остаток растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли (Woc)₂O (1,03 г, 4,72 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (955 мг, 9,44 ммоль, 1,32 мл, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, растворитель удаляли и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке с силикагелем (SiO₂, 0-70% EtOAc в PE), получая трет-бутил N-(3-метил-4-оксотетрагидропиран-3-ил)карбамат (350 мг, 1,53 ммоль, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 5,56 (шир.с, 1H), 4,30-4,29 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,66 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,80-2,79 (м, 1H), 2,54-2,50 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

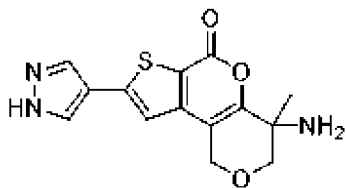
Стадия D: трет-Бутил-(4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тиразол-4-ил)-4,6-дигидро-1H,3H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиран-4-ил)карбамат:



Раствор метил-3-бром-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]тиофен-2-карбоксилата (1,60 г, 3,84 ммоль, 2,0 экв.) и трет-бутил-N-(3-метил-4-оксотетрагидропиран-3-ил)карбамата (440 мг, 1,92 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N₂, после чего добавляли Pd₂(dba)₃ (352 мг, 384 мкмоль, 0,20 экв.), ксантфос (444 мг, 768 мкмоль, 0,40 экв.), Cs₂CO₃ (1,25 г, 3,84 ммоль, 2,0 экв.) и Na₂S₂O₅ (73 мг, 380 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ и перемешивали в течение 16 ч при 105 °С. Суспензию охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали флеш-хроматографией на колонке с силикагелем (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE), получая трет-бутил-N-[10-метил-7-оксо-4-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-

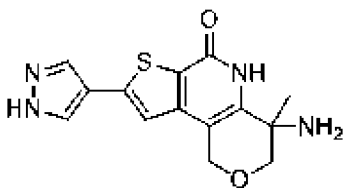
1(9),2(6),3-триен-10-ил]карбамат (412 мг, 40%). МС набл. (ESI⁺): 478,2 [(M-55)⁺].

Стадия E: 4-Амино-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиран-6-он:



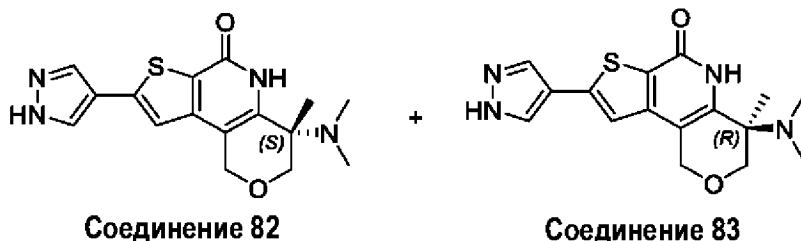
К суспензии 2,2-диметил-N-[10-метил-7-оксо-4-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]-12-окса-5-тиа-8-азатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-10-ил]пропанамида (400 мг, 770 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУК (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (0-20% MeCN в воде (0,1% NH₄OH)), получая 10-амино-10-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)-12-окса-5-тиа-8-азатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он (130 мг, 57%). МС набл. (ESI⁺): 287,0 [(M-16)⁺].

Стадия F: 4-Амино-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиридин-6-он:



Суспензию 10-амино-10-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)-8,12-диокса-5-тиатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-она (130 мг, 428,57 мкмоль) в NH₄OH (8 мл) и изопропиловом спирте (IPA) (8 мл) перемешивали при 100°C под микроволновым облучением в течение 5 ч. Растворитель удаляли in vacuo, получая неочищенный 10-амино-10-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)-12-окса-5-тиа-8-азатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он (110 мг, неочищенный). МС набл. (ESI⁺): 303,0 [(M+H)⁺].

Стадия G: (S)-4-(Диметиламино)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиридин-6-он (Соединение 82) и (R)-4-(диметиламино)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]тиридин-6-он (Соединение 83):

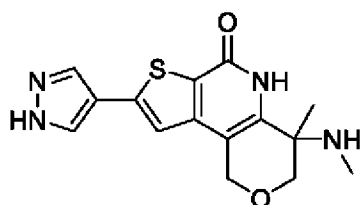


К суспензии 10-амино-10-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)-12-окса-5-тиа-8-азатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-она (70 мг, 231 мкмоль) в метаноле (20 мл) добавляли параформальдегид (42 мг, 1,4 ммоль, 39 мкл), NaBH₃CN (116 мг, 1,85

ммоль) и АсОН (70 мг, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, концентрировали и очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (C18 SiO₂, 0-20% MeCN в воде (0,1% NH₄OH)), получая 10-(диметиламино)-10-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)-12-окса-5-тиа-8-азатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),2(6),3-триен-7-он (60 мг, 78%). МС набл. (ESI⁺): 330,9 [(M+H)⁺].

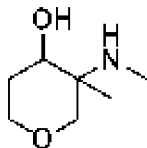
Энантиомеры разделяли с помощью СФХ. (S)-4-(Диметиламино)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 82): МС набл. (ESI⁺): 330,9 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,28 (шир.с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,74 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,60 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,16 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,50 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,38 (с, 3H). ((R)-4-(Диметиламино)-4-метил-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 83): МС набл. (ESI⁺): 331,0 [(M+H)⁺].

Пример 84 - Соединение 84: 4-Метил-4-(метиламино)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он



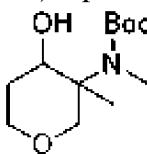
Соединение 84

Стадия А: 3-Метил-3-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ол:



трет-Бутил-(3-метил-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (2,0 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (40,0 мл) и добавляли LiAlH₄ (1,0 М, 35 ммоль, 35 мл, 4,0 экв.). Смесь нагревали до 65°C в течение 6 ч, после чего добавляли воду (1,0 мл). Полученную суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 3-метил-3-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ол (700 мг, использовали без дополнительной очистки). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,92-3,90 (м, 1H), 3,87-3,83 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 3H), 3,55-3,52 (м, 1H), 3,42-3,30 (м, 2H), 3,12 (д, J=12 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,04 (с, 3H).

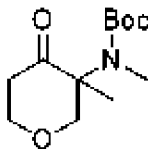
Стадия В: трет-Бутил-(4-гидрокси-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)карбамат:



К раствору 3-метил-3-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (700 мг, неочищенный) в ТГФ (30 мл) добавляли (Boc)₂O (3,2 г, 14 ммоль, 3,0 экв.) и триэтиламин (2,4 г, 24 ммоль, 5,0 экв.). Через 16 ч при к.т. смесь концентрировали и очищали (SiO₂, 0 -

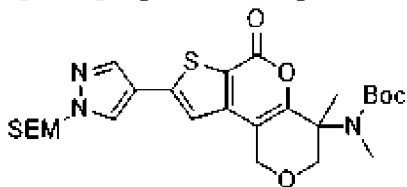
40% EtOAc в PE), получая трет-бутил-(4-гидрокси-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)карбамат (700 мг, 32%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 4,49-4,02 (м, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,78-3,55 (м, 1H), 3,51-3,35 (м, 2H), 2,92-2,87 (м, 3H), 2,03-1,68 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 9H), 1,27-1,24 (м, 3H).

Стадия С: трет-Бутилметил-(3-метил-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат:



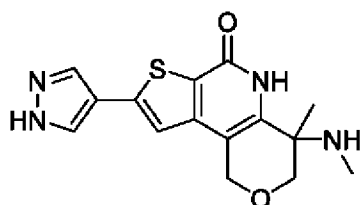
трет-Бутил-(4-гидрокси-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)карбамат (620 мг, 2,53 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (24 мл) и добавляли DMP (2,14 г, 5,05 ммоль, 2,0 экв.). Через 16 ч при к.т. добавляли NaHCO_3 (насыщ. водн.) и смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка (SiO_2 , 0-30% EtOAc в PE) давала трет-бутилметил-(3-метил-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (530 мг, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm: 4,20-4,17 (м, 2H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,24 (д, $J=8$, 1 Гц), 2,99 (с, 3H), 2,92-2,82 (м, 1H), 2,33-2,29 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,15 (с, 3H).

Стадия D: трет-Бутилметил-(4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,6-тетрагидропирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-4-ил)карбамат:



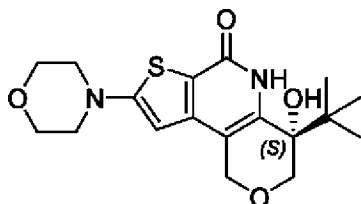
Смесь трет-бутилметил-(3-метил-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (210 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.), метил-3-бром-5-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 0,48, 1,8 экв.), Sphos-Pd-G3 (75 мг, 0,10 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (470 мг, 1,4 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (10 мл) нагревали до 105°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали (SiO_2 , 0-30% EtOAc в PE), получая трет-бутилметил-(4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,6-тетрагидропирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-4-ил)карбамат (120 мг, 45%). МС набл. (ESI^+): 492,6 $[(\text{M}-56(\text{t-Bu})+\text{H})^+]$.

Стадия E: 4-Метил-4-(метиламино)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (соединение 84):

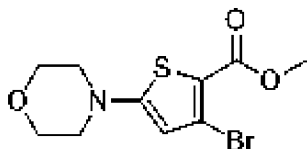
**Соединение 84**

трет-Бутилметил-(4-метил-6-оксо-8-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,6-тетрагидропирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-4-ил)карбамат (120 мг) растворяли в ТФУК и ДХМ (1:1, 5 мл). Через 2 ч при к.т. смесь концентрировали и подвергали воздействию условий, аналогичных описанным для Соединения 82, Стадия G, получая 4-метил-4-(метиламино)-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 84) (27 мг, 32%). МС набл. (ESI⁺): 317,1 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,22 (с, 1H), 11,08 (шир.с, 1H), 8,27 (шир.с, 1H), 7,97 (шир.с, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,82 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,51 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Пример 85 - Соединение 85: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-морфолино-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он

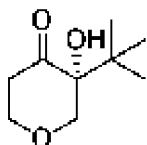
**Соединение 85**

Стадия A: Метил-3-бром-5-морфолинотиофен-2-карбоксилат:



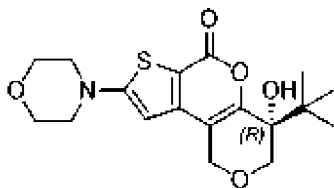
Смесь метил-3,5-дибромтиофен-2-карбоксилата (200 мг, 670 мкмоль, 1,0 экв.), морфолина (87 мг, 1,0 ммоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (430 мг, 1,3 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5 мл), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-онпалладия (30 мг, 33 мкмоль, 0,050 экв.), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана (39 мг, 67 мкмоль, 0,10 экв.) дегазировали и продували N₂. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °C, после чего охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 15% EtOAc в PE), получая метил-3-бром-5-морфолинотиофен-2-карбоксилат (110 мг, 54%). МС набл. (ESI⁺): 306,1, 308,1 [(M+H)⁺].

Стадия B: (R)-3-(трет-Бутил)-3-гидрокситетрагидро-4H-тиран-4-он:



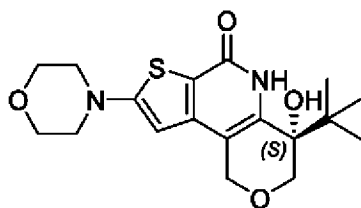
3-(трет-Бутил)-3-гидрокситетрагидро-4Н-пиран-4-он (1,0 г, 5,8 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием указанных ниже условий (Колонка:IG-3, Размер колонки: 0,46 см * 100 мм, 3 мкм, Впрыск: 2,0 мл Соразтворитель: CO₂:EtOH (0,1%DEA), Скорость потока: 3 мл/мин, Время хроматографирования: 6,0 минут, Температура: 25 °С), получая (R)-3-(трет-бутил)-3-гидрокситетрагидро-4Н-пиран-4-он (370 мг, 37%), первый элюируемый пик. Стереохимия указана произвольно. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,05 (с, 1Н), 4,06 (дд, J=12,0, 1,2 Гц, 1Н), 4,03-3,95 (м, 1Н), 3,75-3,64 (м, 1Н), 3,35 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 2,60-2,52 (м, 2Н), 0,95 (с, 9Н).

Стадия С: (R)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



Раствор метил-3-бром-5-морфолинотиофен-2-карбоксилата (110 мг, 360 мкмоль, 1,0 экв.), (R)-3-(трет-бутил)-3-гидрокситетрагидро-4Н-пиран-4-она (74 мг, 430 мкмоль, 1,2 экв.), Cs₂CO₃ (350 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (5 мл), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-онпалладия (33 мг, 36 мкмоль, 0,1 экв.), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана (41 мг, 72 мкмоль, 0,20 экв.) дегазировали и продували N₂, после чего нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали (NaCl), осушали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 3% MeOH в ДХМ), получая (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (75 мг, 57%). МС набл. (ESI⁺): 366,4 [(M+H)⁺].

Стадия D: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-морфолино-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 85):

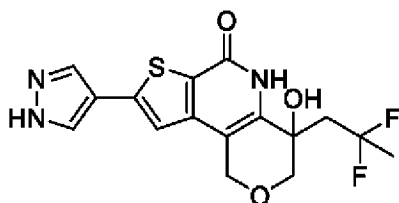


Соединение 85

Смесь (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (70 мг, 191,55 мкмоль, 1,0 экв.), водн. раствора NH₄OH (8 мл) и изопропанола (8 мл) перемешивали в течение 48 ч при 120 °С. Смесь концентрировали in vacuo, остаток очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 3% MeOH в ДХМ), получая (S)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-морфолино-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 85) (30 мг, 43%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС набл. (ESI⁺): 365,0 [(M+H)⁺]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 9,62 (с, 1Н), 6,20 (с,

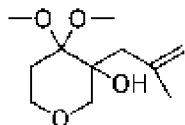
1H), 5,27 (с, 1H), 4,60 (кв, J=14,8 Гц, 2H), 4,09 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,83-3,68 (м, 4H), 3,40 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,28-3,19 (м, 4H), 1,00 (с, 9H).

Пример 86 - Соединение 86: 4-(2,2-Дифторпропил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он



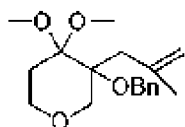
Соединение 86

Стадия А: 4,4-Диметокси-3-(2-метилаллил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол:



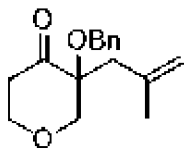
К раствору 4,4-диметоксидигидро-2H-пиран-3(4H)-она (5,0 г, 31 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли хлор-(2-метилаллил)магний (0,5 М в ТГФ, 125 мл, 2,0 экв.) при к.т. Через 1 ч прибавляли NH₄Cl (насыщ. водн., 40 мл). Двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3) и органические слои осушали, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью флеш-хроматографии на колонке (SiO₂, 0-30% EtOAc в PE) давала 4,4-диметокси-3-(2-метилаллил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (1,5 г, 55%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 4,96 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,68 (дд, J=11,4, 1,2 Гц, 1H), 3,43 (с, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,10 (дд, J=11,4, 1,2 Гц, 1H), 2,53 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,36 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,96-1,87 (м, 4H), 1,80-1,67 (м, 2H).

Стадия В: 3-(Бензилокси)-4,4-диметокси-3-(2-метилаллил)тетрагидро-2H-пиран:



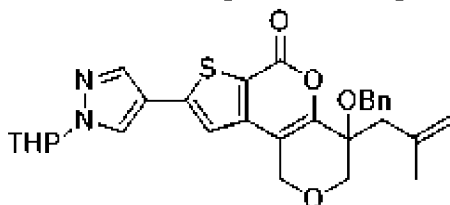
Смесь 4,4-диметокси-3-(2-метилаллил)тетрагидро-2H-пиран-3-ола (4,2 г, 19 ммоль, 10 экв.), BnBr (3,14 г, 29,1 ммоль, 1,5 экв.) и NaN (893 мг, 38,8 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли лед и двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (60 мл × 3). Органические слои концентрировали и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-30% EtOAc в PE), получая 3-(бензилокси)-4,4-диметокси-3-(2-метилаллил)тетрагидро-2H-пиран (5,6 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,35-7,21 (м, 5H), 4,95 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 4,76-4,70 (м, 2H), 4,53 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,8, 4,0 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 4,00 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,79 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 2,84-2,42 (м, 3H), 1,80 (с, 3H).

Стадия С: 3-(Бензилокси)-3-(2-метилаллил)тетрагидро-4H-пиран-4-он:



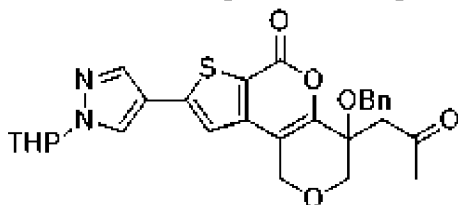
К раствору 3-(бензилокси)-4,4-диметокси-3-(2-метилаллил)тетрагидро-2H-пирана (980 мг, 3,33 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (15 мл) добавляли I_2 (84 мг, 0,33 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, после чего добавляли водн. Na_2SO_3 (20 мл) и двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл $\times$ 3). Органические слои осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Хроматография на колонке (SiO_2 , 0-10% EtOAc в PE) давала 3-(бензилокси)-3-(2-метилаллил)тетрагидро-4H-пиран-4-он (310 мг, 37%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,20 (м, 5H), 4,95-4,84 (м, 1H), 4,81 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,10-3,85 (м, 3H), 3,68 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,83-2,83 (м, 2H), 2,56-2,41 (м, 2H), 1,81 (с, 3H).

Стадия D: 4-(Бензилокси)-4-(2-метилаллил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



К раствору 3-(бензилокси)-3-(2-метилаллил)тетрагидро-4H-пиран-4-она (210 мг, 0,81 ммоль, 1,5 экв.) и метил-3-бром-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (439 мг, 1,35 ммоль, 2,0 экв.) и sphos Pd G3 (93 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 , после чего нагревали до 105°C в течение 16 ч. Смесь очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-50% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-4-(2-метилаллил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (60 мг, 21%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС набл. (ESI^+): 519,3 [(M+H) $^+$].

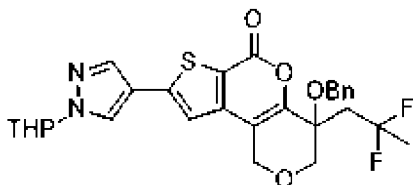
Стадия E: 4-(Бензилокси)-4-(2-оксопропил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



Раствор 4-(бензилокси)-4-(2-метилаллил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) в MeOH (5 мл) охлаждали до -75°C, после чего барботировали через раствор озон в течение 20 мин. Добавляли диметилсульфид (8 капель) при -75°C, смесь перемешивали при -75°C в течение 30 мин, после чего нагревали до к.т. Смесь

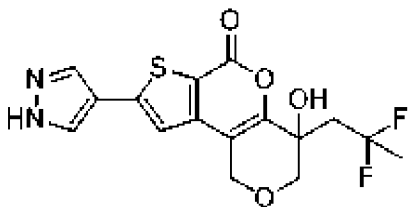
концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-50% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-4-(2-оксопропил)-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (52 мг, 65%). МС набл. (ESI^+): 413,2 $[(\text{M}-\text{OBn})^+]$.

Стадия F: 4-(Бензилокси)-4-(2,2-дифторпропил)-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



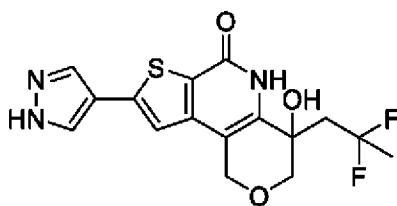
Смесь 4-(бензилокси)-4-(2-оксопропил)-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl_3 (0,20 мл) и трифторида диэтиламиносеры (DAST) (10 мл) перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли EtOAc (20 мл) и водным NaHCO_3 (20 мл). Органический слой концентрировали и остаток очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-50% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-4-(2,2-дифторпропил)-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (21 мг, 40%). МС набл. (ESI^+): 543,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия G: 4-(2,2-Дифторпропил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:



Раствор 4-(бензилокси)-4-(2,2-дифторпропил)-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (40 мг, 0,070 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (4 мл) и ТФУК (1 мл) перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Добавляли NH_4OH при к.т. и смесь концентрировали, получая 4-(2,2-дифторпропил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (25 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии. МС набл. (ESI^+): 369,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

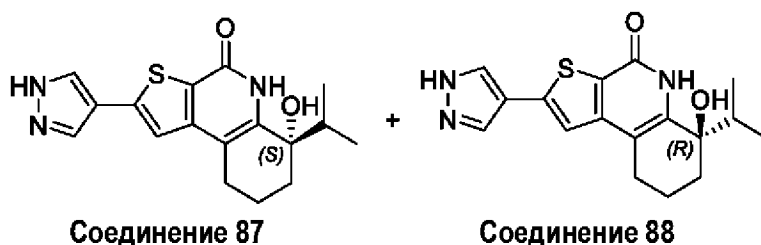
Стадия H: 4-(2,2-Дифторпропил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]тиридин-6-он (Соединение 86):



Соединение 86

Смесь 4-(2,2-дифторпропил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (25 мг, неочищенный), i-PrOH (2,5 мл) и NH₄OH (2,5 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (C18 SiO₂, 0-40% MeCN в воде (0,1% NH₄OH)), получая 4-(2,2-дифторпропил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 86) (2,6 мг, 10%). МС набл. (ESI⁺): 368,0 [(M+H)⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 8,32 (шир.с, 1H), 8,26 (шир.с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,90-4,55 (м, 2H), 4,04 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,65 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,65-2,52 (м, 2H), 1,70 (т, J=19,6 Гц, 3H).

Примеры 87 и 88 - Соединения 87 и 88: (S)-6-Гидрокси-6-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 87) и (R)-6-гидрокси-6-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Соединение 88) (стереохимия для Соединений 87 и 88 указана произвольно)

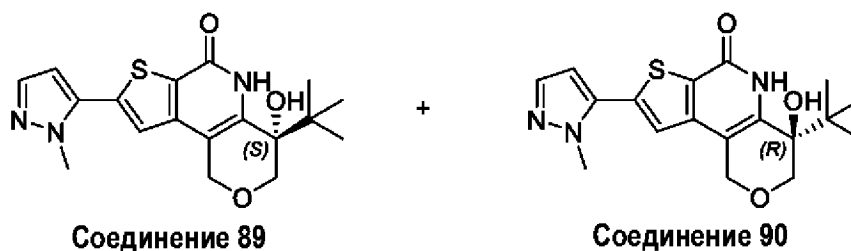


К раствору 6-гидрокси-6-изопропил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-она (100 мг, 220 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (7 мл) прибавляли BCl₃ (1,0 М, 650 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при -70°C в течение 10 мин. Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, после чего добавляли NH₄OH (25% водн., 1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего добавляли MeOH (2 мл). Еще через 10 мин при 0°C смесь концентрировали in vacuo, получая 6-гидрокси-6-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (20 мг). МС набл. (ESI⁺): 330,1 [(M+H)⁺].

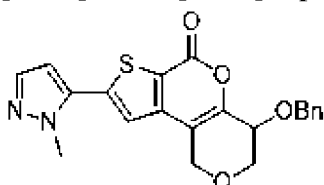
Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (6S)-6-Гидрокси-6-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 87): МС набл. (ESI⁺): 311,9 [(M-17)⁺];

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,20 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,54-2,32 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 4H), 0,97 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,59 (д, J=6,8 Гц, 3H). (6R)-6-Гидрокси-6-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-5,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]хинолин-4-он (Соединение 88): МС набл. (ESI⁺): 329,9 [(M+H)⁺].

Примеры 89 и 90 - Соединения 89 и 90: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 89) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 90) (стереохимия для Соединений 89 и 90 указана произвольно)

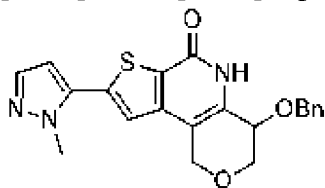


*Стадия А: 4-(Бензилокси)-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он:*



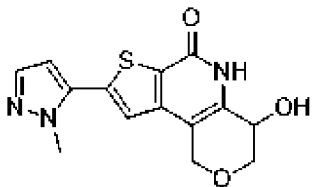
Условия, аналогичные описанным для Соединения 16, Стадия А, использовали для метил-3-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксилата, получая 4-(бензилокси)-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-он (1,3 г, 50%). МС набл. (ESI^+): 395,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

*Стадия В: 4-(Бензилокси)-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:*



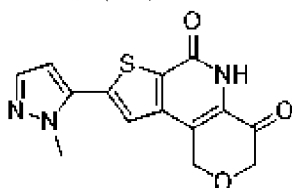
Использовали условия, аналогичные описанным для Соединения 16, Стадия В, получая 4-(бензилокси)-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (870 мг, 55%). МС набл. (ESI^+): 394,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

*Стадия С: 4-Гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:*



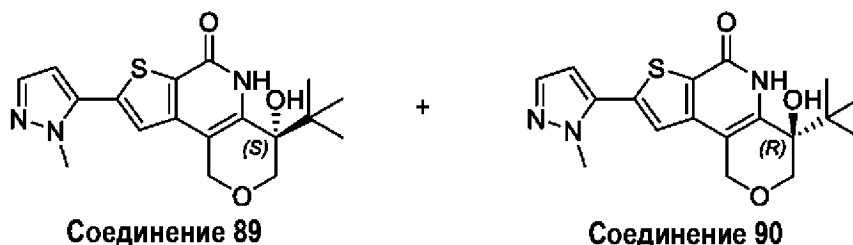
Раствор 4-(бензилокси)-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-она (680 мг, 1,73 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУК (7 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и добавляли NH_3/MeOH (7 М) при 0°C до достижения уровня pH ок. 9. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-9% MeOH в ДХМ), получая 4-гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (455 мг, 87%). МС набл. (ESI^+): 304,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия D: 8-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,5-дигидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-4,6(3Н)-дион:



Использовали реакционные условия, описанные для Соединения 16, Стадия E, получая 8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,5-дигидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-4,6(3Н)-дион (330 мг, 73%). МС набл. (ESI⁺): 302,1 [(M+H)⁺].

Стадия E: (*S*)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 89) и (*R*)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 90):

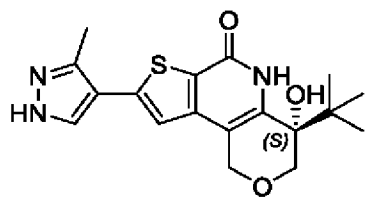


Раствор 8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,5-дигидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-4,6(3Н)-диона (110 мг, 370 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл) охлаждали до 0 °С, после чего добавляли *t*-BuMgCl (1,0 М, 6 мл, 16,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, после чего добавляли водный раствор NH₄Cl. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ/МеОН (10:1, об./об.) (40 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали рассолом, осушали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка (SiO₂, 0-6% МеОН в ДХМ) давала 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (56 мг, 43%). МС набл. (ESI⁺): 360,3 [(M+H)⁺].

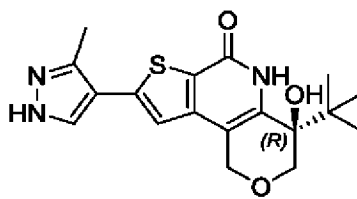
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ. (*S*)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 89): МС набл. (ESI⁺): 360,2 [(M+H)⁺]; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*₆) δ ppm: 10,31 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,53 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,70 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,35 (с, 1Н), 4,87-4,72 (м, 2Н), 4,14 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 3,45 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 1,03 (с, 9Н). (*R*)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 90): МС набл. (ESI⁺): 360,2 [(M+H)⁺].

Примеры 91 и 92 - Соединения 91 и 92: (*S*)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 91) и (*R*)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 92) (стереохимия для

Соединений 91 и 92 указана произвольно)

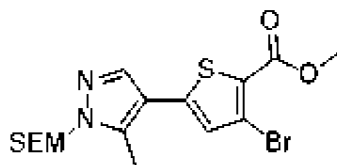
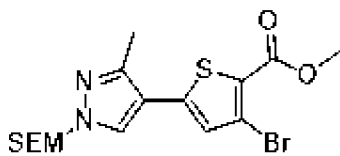


Соединение 91



Соединение 92

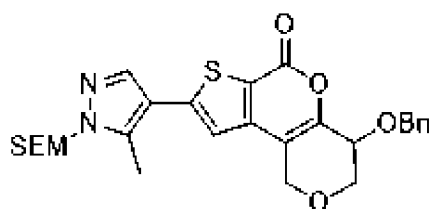
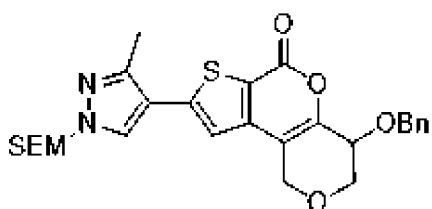
Стадия А: Метил-3-бром-5-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-тиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилат и метил-3-бром-5-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-тиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилат:



К раствору 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (10 г, 48,1 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (150 мл) добавляли NaH (2,39 г, 59,9 ммоль, 60% чистота, 1,25 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, после чего добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (12,0 г, 72,1 ммоль, 12,76 мл, 1,5 экв.). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 3 ч, после чего разбавляли водой. Двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (80 мл × 3) и промывали рассолом. Органический слой осушали, фильтровали и концентрировали, получая смесь 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразола и 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразола (16 г, неочищенный). Неочищенную смесь растворяли в 1,4-диоксане (160 мл) и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,46 г, 4,73 ммоль, 0,1 экв.), K₃PO₄ (30,1 г, 141,88 ммоль, 3 экв.), воду (160 мл) и CH₃CN (160 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°С в течение 8 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и очищали на колонке с силикагелем (SiO₂, 0-10% EtOAc в PE), получая смесь 3-бром-5-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата и метил-3-бром-5-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (12 г, 59%, 2 стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,66 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,64-3,58 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,01 (с, 9H).

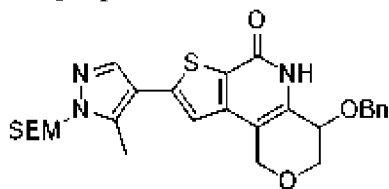
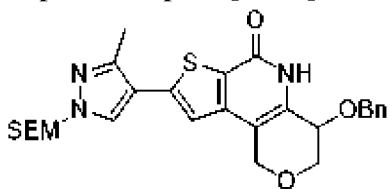
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,75 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,64-3,58 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

*Стадия В: 4-(Бензилокси)-8-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-тирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]тиран-6-он и 4-(бензилокси)-8-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-тирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]тиран-6-он:*



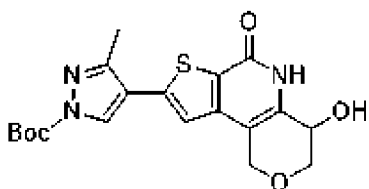
Смесь 3-бром-5-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата и метил-3-бром-5-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (20 г, 46 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (600 мл) и добавляли 3-бензилокситетрагидропиран-4-он (19,1 г, 92,7 ммоль, 2,0 экв.), Cs_2CO_3 (45,3 г, 139 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,12 г, 2,32 ммоль, 0,050 экв.), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (881 мг, 4,64 ммоль, 0,10 экв.) и ксантфос (2,68 г, 4,64 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 105°C в течение 16 ч, охлаждали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растирали с MeOH, получая смесь 4-(бензилокси)-8-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она и 4-(бензилокси)-8-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (11,5 г, 46%). МС набл. (ESI^+): 525,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 4-(Бензилокси)-8-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он и 4-(бензилокси)-8-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он:



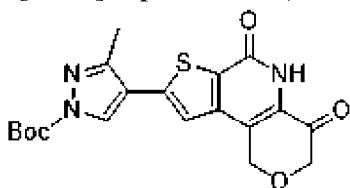
К раствору 4-(бензилокси)-8-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она и 4-(бензилокси)-8-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1Н,6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиран-6-она (3,0 г, 11 ммоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (30 мл) добавляли NH_4OH (30 мл). Реакцию перемешивали при 100°C в течение 20 ч, охлаждали, концентрировали и фильтровали. Растирание с MeOH давало 4-(бензилокси)-8-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он и 4-(бензилокси)-8-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (3,8 г, 63%). МС набл. (ESI^+): 524,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: трет-Бутил-4-(4-гидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-8-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат:



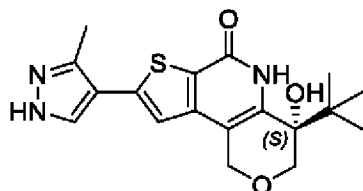
Смесь 4-(бензилокси)-8-(3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-она и 4-(бензилокси)-8-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-она (5,4 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (150 мл) и охлаждали до 0°C и добавляли BCl_3 (1,0 М, 50 мл, 5 экв.). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего добавляли MeOH. Смесь концентрировали, получая 4-гидрокси-8-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (3,2 г, неочищенный). МС набл. (ESI^+): 304,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Неочищенный остаток растворяли в ДМФ (90 мл) и добавляли Et_3N (4,20 г, 41.5 ммоль), DMAP (169 мг, 1,38 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,63 г, 16,6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч, после чего концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с ДХМ, получая трет-бутил-4-(4-гидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (4,8 г, неочищенный). МС набл. (ESI^+): 404,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия E: трет-Бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат:

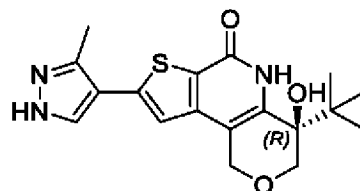


Реакционные условия, описанные для Соединения 16, Стадия E, давали трет-бутил-4-(4,6-диоксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-8-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (750 мг, 50%). МС набл. (ESI^+): 402,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия F: (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 91) и (R)-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 92):



Соединение 91



Соединение 92

Реакционные условия, аналогичные описанным для Соединения 89, Стадия E, давали 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (30 мг, 32%). МС набл. (ESI^+): 360,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

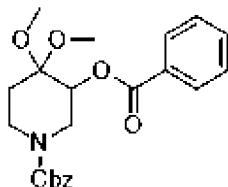
Энантиомеры разделяли с помощью СФХ. (S)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-

метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 91): МС набл. (ESI⁺): 360,2 [(M+H)⁺]; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) ppm: 12,96 (с, 1Н), 10,02 (с, 1Н), 8,17-7,87 (м, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 5,32 (с, 1Н), 4,80 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 4,71 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 4,13 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 3,45 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 1,03 (с, 9Н). (R)-4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 92): МС набл. (ESI⁺): 360,0 [(M+H)⁺].

Пример 93 - Соединение 93: 4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидротieno[2,3-*c*][1,6]нафтиридин-6(2Н)-он

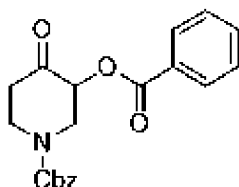


Стадия А: Бензил-3-(бензоилокси)-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилат:



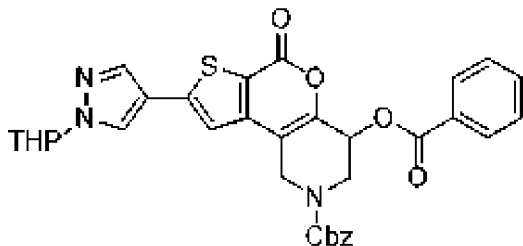
К раствору гидроксида калия (7,22 г, 129 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (450 мл) добавляли бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (10 г, 43 ммоль, 8,5 мл, 1,0 экв.) при 0 °С, после чего медленно добавляли I₂ (15,2 г, 60,0 ммоль, 1,4 экв.) под атмосферой N₂. После прибавления, реакционной смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перемешивали в 150 мл ДХМ и осадок фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая бензил-3-гидрокси-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилат (14,2 г, неочищенный). Неочищенный остаток растворяли в пиридине (140 мл) и охлаждали до 0 °С, после чего добавляли бензоилхлорид (16,9 г, 120 ммоль, 13,8 мл, 2,5 экв.). После прибавления, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали (SiO₂, 0-9% EtOAc в PE), получая бензил-3-(бензоилокси)-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилат (9,8 г, 57%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 7,96-7,86 (м, 2Н), 7,72-7,69 (м, 1Н), 7,63-7,50 (м, 2Н), 7,49-7,33 (м, 2Н), 7,17-7,07 (м, 2Н), 7,02-6,93 (м, 1Н), 5,07-4,99 (м, 2Н), 4,88-4,57 (м, 1Н), 4,24-4,18 (м, 1Н), 4,07-4,02 (м, 1Н), 3,30-3,32 (м, 1Н), 3,26 (с, 3Н), 3,07 (с, 3Н), 2,97-2,82 (м, 1Н), 2,02-1,99 (м, 1Н), 1,85-1,82 (м, 1Н).

Стадия В: Бензил-3-(бензоилокси)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат:



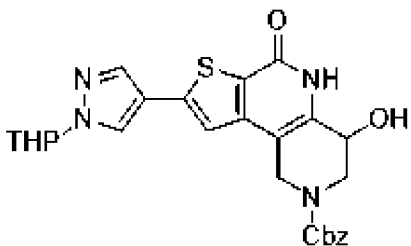
К раствору бензил-3-(бензоилокси)-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилата (9,8 г, 24 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли молекулярный йод (1,25 г, 4,91 ммоль, 0,1 экв.). Через 16 ч при к.т. добавляли Na_2SO_3 (100 мл, насыщ. водн.) и смесь экстрагировали ДХМ (120 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-11% EtOAc в PE) давала бензил-3-(бензоилокси)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (4,7 г, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,06 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,47-7,43 (м, 2H), 7,37 (с, 5H), 5,41-5,37 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,73-4,57 (м, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 3,44-3,26 (м, 2H), 2,65 (с, 2H).

Стадия С: Бензил-4-(бензоилокси)-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4,6-дигидро-1H-тиено[3',2':4,5]пирано[3,2-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат:



Смесь метил-3-бром-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (500 мг, 1,35 ммоль, 1,0 экв.), бензил-3-(бензоилокси)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (714 мг, 2,02 ммоль, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (1,32 г, 4,04 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (123 мг, 135 мкмоль, 0,10 экв.) и ксантфоса (156 мг, 269 мкмоль, 0,20 экв.) в толуоле (18 мл) нагревали до 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-36% EtOAc в PE), получая бензил-4-(бензоилокси)-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4,6-дигидро-1H-тиено[3',2':4,5]пирано[3,2-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат (450 мг, 55%). МС набл. (ESI^+): 612,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

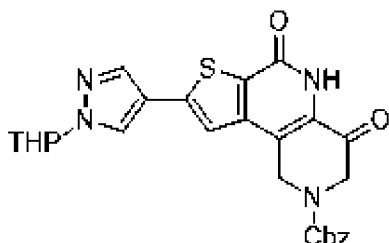
Стадия D: Бензил-4-гидрокси-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротииено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1H)-карбоксилат:



Раствор бензил-4-(бензоилокси)-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4,6-дигидро-1H-тиено[3',2':4,5]пирано[3,2-с]пиридин-2(3H)-карбоксилата

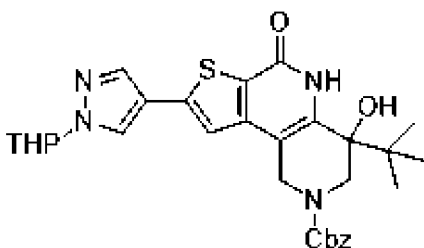
(900 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (7 М, 10 мл, 10 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-4% MeOH в ДХМ), получая бензил-4-гидрокси-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1H)-карбоксилат (500 мг, 67%). МС набл. (ESI^+): 507,4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия Е: Бензил-4,6-диоксо-8-(1-(тетрагидро-2Н-тиран-2-ил)-1Н-тиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1Н)-карбоксилат:



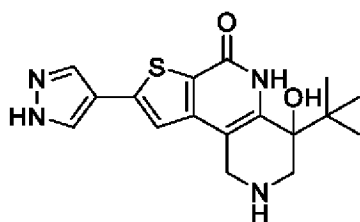
Использовали реакционные условия, описанные для Соединения 16, Стадия Е, получая бензил-4,6-диоксо-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1Н)-карбоксилат (395 мг, 79%). МС набл. (ESI⁺): 505,4 [(M+H)⁺].

Стадия F: Бензил-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1H)-карбоксилат:



К раствору бензил-4,6-диоксо-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1Н)-карбоксилата (200 мг, 396 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли $ZnCl_2$ (0,50 М, 1,19 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего прибавляли $t-BuMgCl$ (1,0 М, 3,96 мл, 10,0 экв.). Через 1 ч при 0°C добавляли насыщенный NH_4Cl (водн.) и двухфазную смесь экстрагировали ДХМ/МеОН (35 мл $\times$ 3, 20:1 об./об.). Органические слои осушали (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-3% МеОН в ДХМ), получая бензил-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1Н)-карбоксилат (57 мг, 26%). МС набл. (ESI^+): 563,5 $[(M+H)^+]$.

Стадия G: 4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1Н-тиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6(2Н)-он (Соединение 93):



Соединение 93

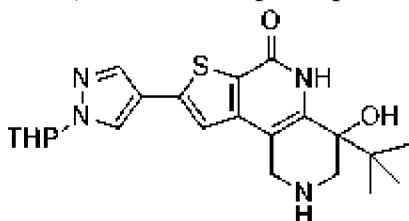
Раствор бензил-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1Н)-карбоксилата (15 мг, 27 мкмоль, 1,0 экв.) в ТФУК (3,00 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и охлаждали до 0 °С, после чего добавляли NH₃/MeOH, чтобы довести уровень pH до около 9. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали обращеннофазовой хроматографией на колонке (SiO₂, 0-30% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты (FA))), получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6(2Н)-он (Соединение 93) (4,7 мг, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 13,23 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,15 (шир.с, 2H), 7,46 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 3,95-3,80 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 2,78 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H).

Пример 94 - Соединение 94: 2-Ацетил-4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,5-дигидро-1Н-тиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-он



Соединение 94

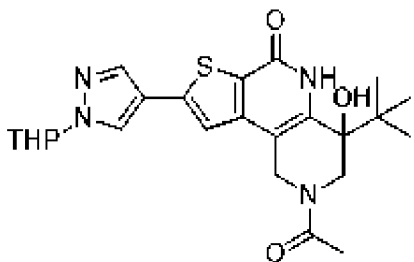
Стадия А: 4-(трет-Бутил)-4-гидрокси-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6(2Н)-он:



К раствору бензил-4-(трет-бутил)-4-гидрокси-6-оксо-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-2(1Н)-карбоксилата (57 мг, 100 мкмоль, 1,0 экв.) в изопропиловом спирте (IPA) (6 мл) добавляли Pd/C (13 мг, 10,1 мкмоль, 10% Pd, 0,1 экв.). Смесь дегазировали, продували H₂ и перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая 4-(трет-бутил)-4-гидрокси-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидротиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6(2Н)-он (42 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали непосредственно на следующей стадии

без дополнительной очистки. МС набл. (ESI^+): 429,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия В: 2-Ацетил-4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-3,5-дигидро-1Н-тиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-он:



Раствор 4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидротieno[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-она (47 мг, 110 мкмоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (33 мг, 330 мкмоль, 3,0 экв.) в ДХМ (3 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям ацетилхлорид (8,61 мг, 110 мкмоль, 1,0 экв.) и реакцию смесь подогрели до к.т. Через 2 ч добавляли насыщенный водн. Na_2CO_3 (2 мл) и MeCN (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, разбавляли рассолом (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл×3) и промывали рассолом (30 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-6% MeOH в ДХМ), получая 2-ацетил-4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-3,5-дигидро-1Н-тиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-он (20 мг, 39%). МС набл. (ESI^+): 471,4 $[(\text{M}+1)^+]$.

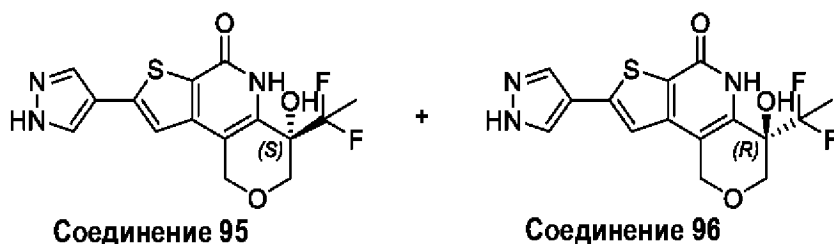
Стадия С: 2-Ацетил-4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,5-дигидро-1Н-тиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-он (Соединение 94):



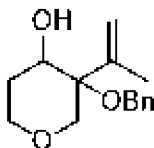
Раствор 2-ацетил-4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-3,5-дигидро-1Н-тиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-она (20 мг, 42 мкмоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл) перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали in vacuo и уровень pH доводили до около 9 добавлением NH_3/MeOH при 0 °С. Смесь концентрировали in vacuo и очищали препаративной ВЭЖХ (ACN/вода/0,1% FA), получая 2-ацетил-4-трет-бутил-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-3,5-дигидро-1Н-тиено[2,3-с][1,6]нафтиридин-6-он (Соединение 94) (9,6 мг, 58%). МС набл. (ESI^+): 386,1 $[(\text{M}+1)^+]$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,25 (с, 1H), 10,03 (д, $J=37,6$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,58 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,61 (д, $J=55,2$ Гц, 1H), 4,96-4,05 (м, 3H), 2,68 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J=18,8$ Гц, 3H), 0,95 (д, $J=12,8$ Гц, 9H).

Примеры 95 и 96 - Соединения 95 и 96: (S)-4-(1,1-Дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1Н-

пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 95) и (R)-4-(1,1-дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6Н-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиридин-6-он (Соединение 96) (стереохимия для Соединений 95 и 96 указана произвольно)

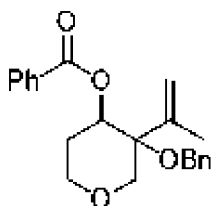


Стадия А: 3-(Бензилокси)-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол:



Раствор 3-(бензилокси)-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-4Н-пиран-4-она (5,0 г, 20,3 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) охлаждали до 0 °С, после чего добавляли порциями NaBH_4 (922 мг, 24,4 ммоль, 1,2 экв.). Смеси давали нагреться до к.т. в течение 1 ч и добавляли NH_4Cl (насыщ. водн.). Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл $\times$ 3) и объединенные органические фазы промывали рассолом, осушали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-12% EtOAc в PE) давала транс- и цис-диастереомеры, указанные произвольно: (3R,4S)-3-бензилокси-3-изопропенилтетрагидропиран-4-ол и (3S,4S)-3-бензилокси-3-изопропенилтетрагидропиран-4-ол (2,4 г, 48%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 7,39-7,31 (м, 4Н), 7,27-7,25 (м, 1Н), 5,12 (с, 1Н), 5,09 (с, 1Н), 4,55 (д, $J=6,0$ Гц, 1Н), 4,41 (д, $J=3,2$ Гц, 2Н), 3,86-3,77 (м, 3Н), 3,51 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 3,47-3,40 (м, 1Н), 1,89-1,81 (м, 1Н), 1,78 (с, 3Н), 1,64-1,60 (м, 1Н). (3S,4R)-3-Бензилокси-3-изопропенилтетрагидропиран-4-ол и (3R,4R)-3-бензилокси-3-изопропенилтетрагидропиран-4-ол (2,3 г, 46%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 7,33-7,27 (м, 4Н), 7,26-7,24 (м, 1Н), 5,09 (с, 1Н), 4,82 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н), 4,78 (с, 1Н), 4,39 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 4,09 (д, $J=11,2$ Гц, 1Н), 3,99 (д, $J=12,4$ Гц, 1Н), 3,78-3,72 (м, 2Н), 3,63-3,59 (м, 2Н), 2,15-2,12 (м, 1Н), 1,71 (с, 3Н), 1,40-1,36 (м, 1Н).

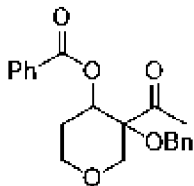
Стадия В: 3-(Бензилокси)-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-илбензоат:



Смесь (3R,4S)-3-бензилокси-3-изопропенилтетрагидропиран-4-ола и (3S,4S)-3-бензилокси-3-изопропенилтетрагидропиран-4-ола (2,4 г, 9,67 ммоль, 1,0 экв., указаны произвольно) в пиридине (24 мл) охлаждали до 0 °С, после чего добавляли бензоилхлорид (5,43 г, 38,7 ммоль, 4,45 мл, 4,0 экв.) и реакционную смесь подогрели до к.т. Смесь

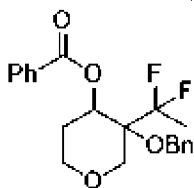
концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли EtOAc (100 мл). Органические слои промывали HCl (5×60 мл, 1,0 М водн.) и рассолом, осушали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-5% EtOAc в PE) давала 3-(бензилокси)-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоат (3,0 г, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 8,00-7,94 (м, 2H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 4H), 7,27-7,25 (м, 1H), 5,50-5,47 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,51-4,39 (м, 2H), 4,04-4,01 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,80 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,76 (с, 3H).

Стадия С: 3-Ацетил-3-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоат:



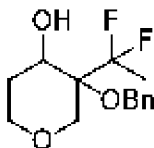
Раствор 3-(бензилокси)-3-(проп-1-ен-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоата (3,0 г, 8,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (60 мл) охлаждали до -78 °С. Через раствор при перемешивании осторожно барботировали озон при -78°С около 1,5 ч, после чего пропускали через раствор N₂ в течение 10 мин. Добавляли пять капель диметилсульфида и реакцию смесь медленно подогрели до к.т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-6% EtOAc в PE), получая 3-ацетил-3-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоат (2,5 г, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 7,99-7,97 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,39-7,27 (м, 5H), 5,57-5,54 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,14 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,70-3,67 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 1H).

Стадия D: 3-(Бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоат:



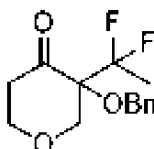
К смеси 3-ацетил-3-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоата (1,5 г, 4,23 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (1,5 мл) добавляли трифторид диэтиламинсера (DAST) (18,3 г, 114 ммоль, 15 мл, 26,8 экв.) и смесь перемешивали при 75°С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и ледяной водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (70 мл × 3). Органическую фазу промывали рассолом, осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Хроматография на колонке (SiO₂, 0-5% EtOAc в PE) давала 3-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоат (470 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 7,97-7,95 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,34-7,32 (м, 1H), 5,46-5,43 (м, 1H), 4,92 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,70 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,47 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 2,13-2,09 (м, 1H), 1,91-1,89 (м, 1H), 1,68 (т, J=20,4 Гц, 3H).

Стадия E: 3-(Бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол:



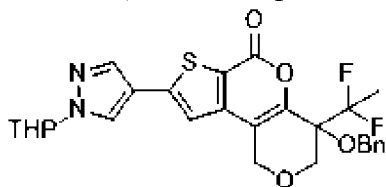
Смесь 3-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-илбензоата (470 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл), H₂O (5 мл), MeOH (5 мл) и LiOH·H₂O (157 мг, 3,75 ммоль, 3,0 экв.) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (30 мл × 3), органические фазы объединяли, промывали рассолом, осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка флеш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-9% EtOAc в PE) давала 3-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол (305 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7,43 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,77 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,35 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,81 (т, J=20,4 Гц, 3H), 1,60-1,56 (м, 1H).

Стадия F: 3-(Бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-4H-пиран-4-он:



К смеси 3-бензилокси-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидропиран-4-ола (525 мг, 1,93 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6 мл) и ДМФ (6 мл) добавляли DMP (1,64 г, 1,93 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли водный раствор Na₂SO₃ и воду (70 мл) и двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (35 мл × 3). Органическую фазу промывали рассолом, осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Хроматография на колонке (SiO₂, 0-6% EtOAc в PE) давала 3-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-4H-пиран-4-он (505 мг, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7,38-7,34 (м, 4H), 7,33-7,30 (м, 1H), 4,75 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,31 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,97-3,94 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,53-2,52 (м, 1H), 1,70 (т, J=20,4 Гц, 3H).

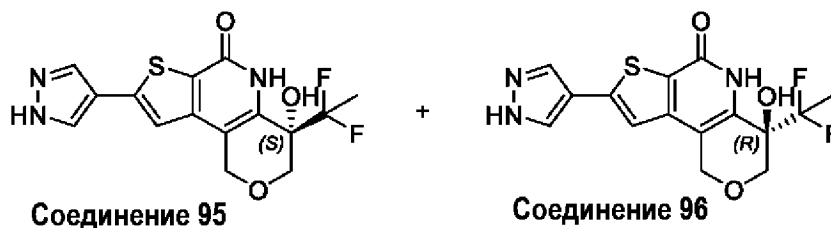
Стадия G: 4-(Бензилокси)-4-(1,1-дифторэтил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-тирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он:



К раствору 3-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)тетрагидро-4H-пиран-4-она (505 мг, 1,87 ммоль, 1,5 экв.) и метил-3-бром-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксилата (460 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (18 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,21 г, 3,72 ммоль, 3,0 экв.), Sphos-Pd-G₃ (107 мг, 124 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь нагревали до 105°C в течение 2 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и

очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-27% EtOAc в PE), получая 4-(бензилокси)-4-(1,1-дифторэтил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (260 мг, 39%). МС набл. (ESI^+): 529,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Стадия H: (S)-4-(1,1-Дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 95) и (R)-4-(1,1-дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 96):



Раствор 4-(бензилокси)-4-(1,1-дифторэтил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-она (260 мг, 492 мкмоль) в ТФУК (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, получая 4-(1,1-дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H,6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиран-6-он (305 мг, неочищенный). Неочищенный остаток растворяли в изопропанол (8 мл) и добавляли аммиак (насыщ. водн. 8 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч, после чего охлаждали, концентрировали *in vacuo* и очищали флеш-хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% MeOH в ДХМ), получая 4-(1,1-дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (138 мг, 45%). МС набл. (ESI^+): 354,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Энантиомеры разделяли хиральной СФХ. (S)-4-(1,1-Дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 95): МС набл. (ESI^+): 354,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 13,26 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,85-4,74 (м, 2H), 4,13 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,67 (т, $J=19,6$ Гц, 3H). (R)-4-(1,1-дифторэтил)-4-гидрокси-8-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-6H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-d]пиридин-6-он (Соединение 96): МС набл. (ESI^+): 354,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Биологические анализы

Протокол биохимического анализа киназы CDC7:

[00249] Полноразмерный белок CDC7 человека, коэкспрессируемый с DBF4, был приобретен у фирмы SignalChem (China). Активность киназы CDC7 определяли, используя PDKtide (SignalChem) в качестве субстрата, и путем измерения продукции АДФ с помощью набора для анализа киназы ADP-Glo™ Kinase Assay (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Киназную реакцию проводили с использованием следующих условий: Буфер: 40 mM Tris pH 7,5, 20 mM MgCl_2 , 0,1 мг/мл бычьего

сывороточного альбумина (БСА) и 50 мкМ дитиотреитола (DTT). Конечная реакционная смесь содержала 0,1 нМ CDC7/DBF4, 1 мкМ АТФ и 10 мкМ PDKtide. Время проведения киназной реакции составляло 4 ч. Сигнал ADP-Glo измеряли с использованием планшет-ридера EnVision (PerkinElmer).

[00250] Процент ингибирования активности киназы CDC7 рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Ингибирование (\%)} = 100\% \times \left(1 - \frac{C_{\text{Образец}} - C_{\text{Нижний контроль}}}{C_{\text{Верхний контроль}} - C_{\text{Нижний контроль}}}\right)$$

$C_{\text{Образец}}$: сигнал соединений

$C_{\text{Верхний контроль}}$: сигнал верхнего контроля (ДМСО)

$C_{\text{Нижний контроль}}$: сигнал нижнего контроля (ингибитор положительного контроля CDC7)

Электрохемилюминесцентный анализ фосфорилированного MCM2 с помощью MSD

[00251] Эффект ингибиторов CDC7 на клеточное фосфорилирование субстрата CDC7 MCM2 определяли с использованием следующего протокола:

[00252] В общей сложности 40000 клеток colo205 в 100 мкл культуральной среды (среда 1640+10% сыворотки плода коровы+1% пенициллина-стрептомицина) высевали на 96-луночные планшеты для клеточных культур и оставляли на 6 часов для прикрепления. Готовили 3-кратные серийные разведения тестируемых соединений в дополненном фосфатно-солевом буфере (ФСБ) в конечной концентрации 25X, добавляли к клеткам по 4 мкл каждого из них и инкубировали в течение 20 часов при 37 °C, 5% CO₂. Каждая концентрация тестировалась на двух образцах. После 20 ч инкубации, клетки промывали 150 мкл ФСБ и лизировали 40 мкл буфера для лизиса MSD (получен от фирмы Meso Scale Diagnostics) с добавкой 1X полного коктейля ингибитора ULTRA (получен от фирмы Roche). Для выявления фосфорилирования MCM2 S53, 30 мкл раствора антитела захвата (получено от фирмы Abnova, № кат. H00004171-M01, 1:500) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета с высоким уровнем связывания MULTI-ARRAY High Bind Plate, и инкубировали в течение ночи. Раствор антитела удаляли, лунки блокировали раствором БСА и планшеты промывали, после чего добавляли 30 мкл клеточного лизата на лунку. После 2 ч инкубации планшеты промывали. Затем добавляли в каждую лунку 30 мкл 1X раствора детектирующего антитела (получено от фирмы Abcam, № кат. ab109133, 1:1000) и инкубировали в течение 1 часа. Планшеты промывали и добавляли в каждую лунку 30 мкл 1X раствора вторичного антитела (получено от фирмы MSD, № кат. R32AB-1, 1:5000) и инкубировали в течение 1 часа. Планшеты промывали и добавляли в каждую лунку планшета MSD 150 мкл 1X буфера для считывания Read Buffer T. Сигнал электрохемилюминесценции измеряли с помощью планшет-ридера MESO SECTOR S600. Процент сигнала оставшегося фосфорилированного MCM2 рассчитывали по приведенному ниже уравнению.

$$\% \text{ Ингибирования} = 100 \times \frac{R_{HC} - R_{cpds}}{R_{HC} - R_{LC}}$$

HC (верхний контроль): Клетки, обработанные ДМСО

Срds: Клетки, обработанные тестируемыми соединениями

LC (нижний контроль): Клетки, обработанные ингибитором положительного контроля CDC7

Таблица 2: Биологические данные

Соед. №	CDC7 ADP-Glo PDKtide IC ₅₀ *	Соед. №	CDC7 ADP-Glo PDKtide IC ₅₀ *
1	A	49	A
2	A	50	B
3	B	51	A
4	A	52	B
5	A	53	A
6	C	54	A
7	A	55	B
8	A	56	C
9	A	57	B
10	A	58	B
11	C	59	A
12	B	60	B
13	A	61	A
14	B	62	C
15	A	63	A
16	A	64	B
17	B	65	C
18	A	66	A
19	C	67	A
20	A	68	C
21	B	69	A
22	A	70	C
23	C	71	C
24	A	72	B
25	B	73	C
26	B	74	C

27	A	75	C
28	A	76	A
29	B	77	A
30	A	78	A
31	B	79	B
32	A	80	C
33	B	81	A
34	C	82	B
35	A	83	B
36	C	84	A
37	A	85	A
38	B	86	A
39	A	87	A
40	н.д.	88	B
41	B	89	A
42	A	90	C
43	B	91	C
44	A	92	A
45	C	93	A
46	A	94	A
47	C	95	B
48	C	96	A

* А обозначает $IC_{50} \leq 1$ нМ; В обозначает $1 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 10$ нМ; С обозначает $IC_{50} > 10$ нМ

Таблица 3: Электрохемилюминесцентный анализ

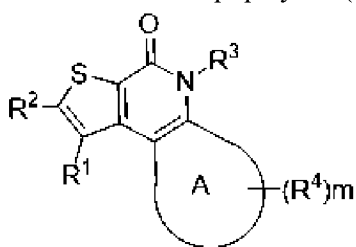
Соединение №	pMCM2-S53 MSD Colo205 IC_{50} (нМ) **
7	C
8	C
16	A
18	B
20	A
22	A
27	A
30	D

32	B
37	B
41	D
42	C
44	B
46	B
51	A
58	D
59	A
69	B
85	D
89	B
91	A
93	C

** А обозначает $IC_{50} \leq 5$ нМ; В обозначает $5 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 20$ нМ; С обозначает $20 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 50$ нМ; D обозначает $IC_{50} > 50$ нМ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R¹ представляет собой водород или галоген;

R² представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила; или 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила;

R³ представляет собой водород или C1-C6-алкил;

кольцо A представляет собой C6-C10-циклоалкил или 6-10-членный гетероцикл;

каждый R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C1-C6-алкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-галоидалкила, C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкила)-, -C(=O)C1-C6-алкила, C2-C6-алкинила, C3-C6-циклоалкила, -NR^AR^B и 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными галогенами;

каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород или C1-C6-алкил; и m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 1.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 2.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 3.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 4.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R² представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R² представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что 5-членный гетероарил R² представляет собой пиразолил или изотиазолил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что 5-членный гетероарил R² представляет собой 4-пиразолил.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что 5-членный гетероарил R^2 представляет собой 5-пиразолил.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что 5-членный гетероарил R^2 представляет собой 5-изотиазолил.

12. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

13. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

14. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-13, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой пиридил, пиримидинил или пиридазинил.

15. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-14, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой пиридил.

16. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-15, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой 4-пиридил.

17. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-14, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой пиримидинил.

18. Соединение по любому из пп. 1-5, 12-14 и 17, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой 4-пиримидинил.

19. Соединение по любому из пп. 1-5 и 12-14, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой пиридазинил.

20. Соединение по любому из пп. 1-5, 12-14 и 19, отличающееся тем, что 6-членный гетероарил R^2 представляет собой 4-пиридазинил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что гетероарил R^2 замещен одним заместителем, выбранным из галогена и C1-C6-алкила.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что гетероарил R^2 замещен одним заместителем, выбранным из фтора, хлора и метила.

23. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что гетероарил R^2 замещен двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6-алкила.

24. Соединение по любому из пп. 1-20 и 23, отличающееся тем, что гетероарил R^2 замещен двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и метила.

25. Соединение по любому из пп. 1-20 и 23-24, отличающееся тем, что заместители на R^2 являются одинаковыми.

26. Соединение по любому из пп. 1-20 и 23-24, отличающееся тем, что заместители на R^2 являются разными.

27. Соединение по любому из пп. 1-6 или 11-14, отличающееся тем, что R^2 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил.

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^2 выбирают из группы, состоящей из пиразолила, изотиазолила, пиридила и пиридазинила.

29. Соединение по п. 27 или 28, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 4-пиразолил.

30. Соединение по п. 27 или 28, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 5-изотиазолил.

31. Соединение по п. 27 или 28, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 4-пиридил.

32. Соединение по п. 27 или 28, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 4-пиридазинил.

33. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

34. Соединение по любому из пп. 1-5 и 33, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

35. Соединение по любому из пп. 1-5 и 33-34, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 5-членный гетероцикл, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

36. Соединение по любому из пп. 1-5 и 33, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

37. Соединение по любому из пп. 1-5, 33 и 36, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 6-членный гетероцикл, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6-алкила.

38. Соединение по любому из пп. 1-5 и 33, отличающееся тем, что R^2 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероцикл.

39. Соединение по любому из пп. 1-5, 33 и 38, отличающееся тем, что R^2 представляет собой морфолил.

40. Соединение по любому из пп. 1-5, 33 и 38-39, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 4-морфолил.

41. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой C6-C10-циклоалкил.

42. Соединение по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой циклогексил.

43. Соединение по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой бицикло[2.2.2]октан.

44. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 6-10-членный гетероцикл.

45. Соединение по любому из пп. 1-40 и 44, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой тетрагидропиранил.

46. Соединение по любому из пп. 1-40 и 44, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пиперидинил.

47. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой галоген.

48. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой фтор.

49. Соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что два R^4 представляют собой фтор.

50. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой гидроксил.

51. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

52. Соединение по любому из пп. 1-46 и 51, отличающееся тем, что один R^4 выбирают из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ и $-C(CH_3)_3$.

53. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси.

54. Соединение по любому из пп. 1-46 и 53, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой метокси.

55. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил.

56. Соединение по любому из пп. 1-46 и 55, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-CH_2OH$ или $-C(CH_3)_2OH$.

57. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил.

58. Соединение по любому из пп. 1-46 и 57, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-CF_3$.

59. Соединение по любому из пп. 1-46 и 57, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-CHF_2$.

60. Соединение по любому из пп. 1-46 и 57, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-CF_2CH_3$.

61. Соединение по любому из пп. 1-46 и 57, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-CH_2CF_2CH_3$.

62. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкил)-.

63. Соединение по любому из пп. 1-46 и 62, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-CH_2OCH_3$.

64. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один из R^4 представляет собой $-C(=O)C1-C6$ -алкил.

65. Соединение по любому из пп. 1-46 и 64, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-C(=O)CH_3$.

66. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C2-C6-алкинил.

67. Соединение по любому из пп. 1-46 и 66, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой 1-пропинил.

68. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой C3-C6-циклоалкил.

69. Соединение по любому из пп. 1-46 и 68, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой циклопентил.

70. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой $-NR^A R^B$.

71. Соединение по п. 70, отличающееся тем, что один из R^A и R^B представляет собой водород и другой из R^A и R^B представляет собой C1-C6-алкил.

72. Соединение по п. 70, отличающееся тем, что R^A и R^B оба представляют собой C1-C6-алкил.

73. Соединение по любому из пп. 1-46 и 70, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-NH_2$.

74. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

75. Соединение по любому из пп. 1-46 и 74, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

76. Соединение по любому из пп. 1-46 и 74, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой пирролидин, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

77. Соединение по любому из пп. 1-46 и 74-76, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой пирролидин, замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

78. Соединение по любому из пп. 1-46 и 74, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой азетидин, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

79. Соединение по любому из пп. 1-46, 74 и 78, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой азетидин, замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

80. Соединение по любому из пп. 1-46 и 74, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероцикл.

81. Соединение по любому из пп. 1-46, 74 и 80, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой незамещенный пирролидин.

82. Соединение по любому из пп. 1-46, 74 и 80-81, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой 1-пирролидинил.

83. Соединение по любому из пп. 1-46, 74 и 80, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой незамещенный азетидинил.

84. Соединение по любому из пп. 1-46, 74, 80 и 83, отличающееся тем, что один R^4 представляет собой незамещенный 1-азетидинил.

85. Соединение по любому из пп. 1-84, отличающееся тем, что m равен 2, 3 или 4; и при этом две группы R^4 являются геминальными.

86. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными.

87. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что m равен 3; и при этом две из трех групп R^4 являются геминальными.

88. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что m равен 4; и при этом каждая пара групп R^4 являются геминальными.

89. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

90. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем каждый R^4 представляет собой фтор.

91. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-галоидалкил.

92. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C2-C6-алкинил.

93. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C3-C6-циклоалкил.

94. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой гидроксил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкил)-.

95. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем каждый R^4 представляет собой независимо выбранный C1-C6-алкил.

96. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил.

97. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой C1-C6-алкокси.

98. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой $-NR^A R^B$.

99. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 2; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем один R^4 представляет собой C1-C6-алкил; и другой R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными галогенами.

100. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 4; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

101. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 4; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой C1-C6-гидроксиалкил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

102. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 4; и при этом две группы R^4 являются геминальными; причем два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой гидроксил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкил.

103. Соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что m равен 4; и при этом две R^4 группы являются геминальными; причем два R^4 представляют собой фтор; один R^4 представляет собой гидроксил; и один R^4 представляет собой C1-C6-алкокси-(C1-C6-алкил)-.

104. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 0.

105. Соединение по любому из пп. 1-104, отличающееся тем, что R^1 представляет собой галоген.

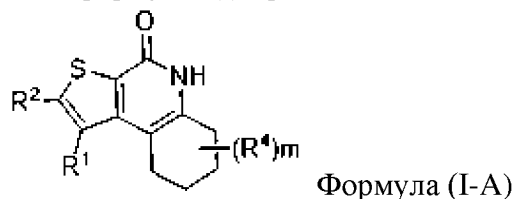
106. Соединение по любому из пп. 1-105, отличающееся тем, что R^1 представляет собой фтор.

107. Соединение по любому из пп. 1-104, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

108. Соединение по любому из пп. 1-107, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.

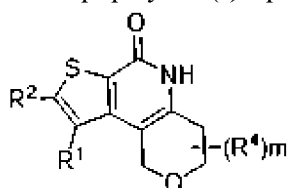
109. Соединение по любому из пп. 1-107, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C1-C6-алкил.

110. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-108, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



или его фармацевтически приемлемую соль.

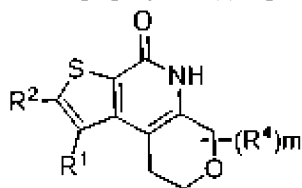
111. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-108, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-B):



Формула (I-B)

или его фармацевтически приемлемую соль.

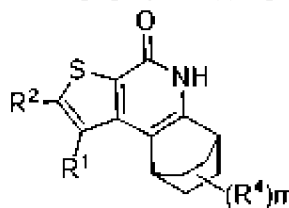
112. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-108, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-C):



Формула (I-C)

или его фармацевтически приемлемую соль.

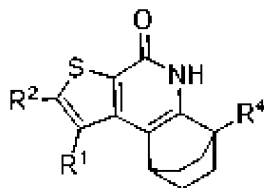
113. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-108, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-D):



Формула (I-D)

или его фармацевтически приемлемую соль.

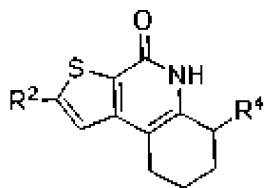
114. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-E):



Формула (I-E)

или его фармацевтически приемлемую соль.

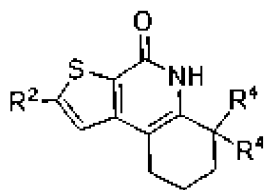
115. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-F):



Формула (I-F)

или его фармацевтически приемлемую соль.

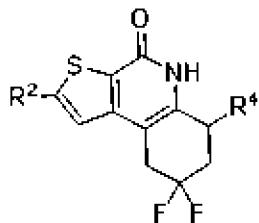
116. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-G):



Формула (I-G)

или его фармацевтически приемлемую соль.

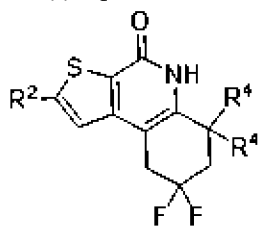
117. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-H):



Формула (I-H)

или его фармацевтически приемлемую соль.

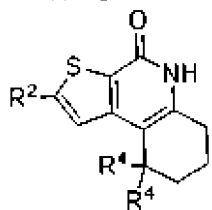
118. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-I):



Формула (I-I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

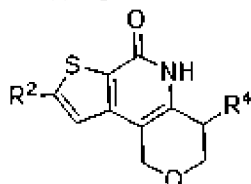
119. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-J):



Формула (I-J)

или его фармацевтически приемлемую соль.

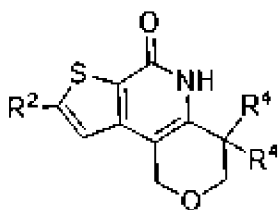
120. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-K):



Формула (I-K)

или его фармацевтически приемлемую соль.

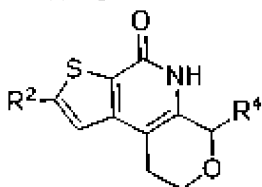
121. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-L):



Формула (I-L)

или его фармацевтически приемлемую соль.

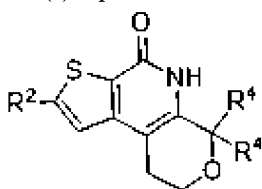
122. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-M):



Формула (I-M)

или его фармацевтически приемлемую соль.

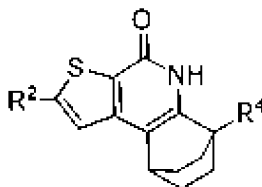
123. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-N):



Формула (I-N)

или его фармацевтически приемлемую соль.

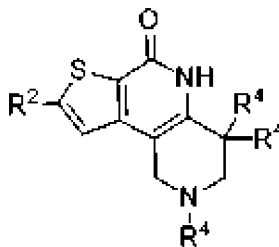
124. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-O):



Формула (I-O)

или его фармацевтически приемлемую соль.

125. Соединение по любому из пп. 1-40 и 48-85, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-P):



Формула (I-P)

или его фармацевтически приемлемую соль.

126. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбирают из группы, состоящей из соединений, приведенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

127. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбирают из группы, состоящей из соединений, указанных в Примерах 1-96, и их фармацевтически приемлемых солей.

128. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-127, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

129. Способ лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-127, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 128.

130. Способ лечения CDC7-ассоциированного ракового заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано CDC7-ассоциированное раковое заболевание, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-127, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 128.

131. Способ лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение того, связано ли раковое заболевание с дисрегуляцией гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и

(b) если установлено, что раковое заболевание связано с дисрегуляцией гена CDC7, киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, то субъекту вводят эффективное количество соединения по любому из пп. 1-127 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 128.

132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что стадия определения того, является ли раковое заболевание у субъекта CDC7-ассоциированным раковым заболеванием, включает проведение анализа для выявления дисрегуляции гена CDC7, белка киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, в образце от субъекта.

133. Способ по п. 131 или 132, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

134. Способ по п. 133, отличающийся тем, что образец представляет собой биопсийный образец.

135. Способ по любому из пп. 132-134, отличающийся тем, что анализ выбирают из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, ферментного иммуносорбентного анализа и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование следующего поколения.

137. Способ по любому из пп. 129-136, дополнительно включающий введение дополнительной терапии или терапевтического средства субъекту.

138. Способ по п. 137, отличающийся тем, что дополнительную терапию или терапевтическое средство выбирают из радиотерапии, цитотоксических

химиотерапевтических средств, нацеленных на киназы терапевтических средств, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, таргетных иммунотерапий и таргетных ангиогенных терапий.

139. Способ по п. 137 или 138, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-126, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтическую композицию по п. 128, и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно отдельными дозами.

140. Способ по п. 137 или 138, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-127, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 128, и дополнительное терапевтическое средство вводят отдельными дозами последовательно в любом порядке.

141. Способ ингибирования пролиферации клеток млекопитающего, включающий введение в контакт клетки млекопитающего с соединением по любому из пп. 1-127 или его фармацевтически приемлемой солью.

142. Способ ингибирования активности киназы CDC7 в клетке млекопитающего, включающий введение в контакт клетки млекопитающего с соединением по любому из пп. 1-127 или его фармацевтически приемлемой солью.

143. Способ по п. 141 или 142, отличающийся тем, что введение в контакт осуществляют *in vivo*.

144. Способ по п. 141 или 142, отличающийся тем, что введение в контакт осуществляют *in vitro*.

145. Способ по любому из пп. 141-144, отличающийся тем, что клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что раковая клетка млекопитающего представляет собой CDC7-ассоциированную раковую клетку млекопитающего.

147. Способ по любому из пп. 141-146, отличающийся тем, что клетка млекопитающего имеет дисрегуляцию гена CDC7, белка киназы CDC7, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

148. Способ ингибирования метастазирования у субъекта с конкретным раковым заболеванием, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-127, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 128.

По доверенности