РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2012 132 426** (13) **A**

(51) МПК
C07D 495/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012132426/04, 31.01.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
29.01.2010 KR 10-2010-0008817

(43) Дата публикации заявки: **10.03.2014** Бюл. № **7**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **29.08.2012**

(86) Заявка PCT:
KR 2011/000664 (31.01.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/093684 (04.08.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
ХАНМИ САЙЕНС КО., ЛТД. (KR),
КОРЕЯ ИНСТИТЬЮТ ОФ САЙЕНС ЭНД ТЕКНОЛОДЖИ (KR),
КАТОЛИК ЮНИВЕРСИТИ ИНДАСТРИ АКАДЕМИК КООПЕРЕЙШН ФАУНДЕЙШН (KR)

(72) Автор(ы):
СОН Дзунг Беом (KR),
ДЗУНГ Сеунг Хиун (KR),
ЧОЙ Ва Ил (KR),
ДЗУНГ Йоунг Хее (KR),
ЧОЙ Дзае Юл (KR),
СОНГ Дзи Йеон (KR),
ЛИ Киу Ханг (KR),
ЛИ Дзае Чул (KR),
КИМ Еун Йоунг (KR),
АХН Юнг Гил (KR),
КИМ Маенг Суп (KR),
ЧОЙ Хван Геун (KR),
СИМ Тае Бо (KR),
ХАМ Йоунг Дзин (KR),
ПАРК Донг-сик (KR),
КИМ Хван (KR),
КИМ Донг-Воок (KR)

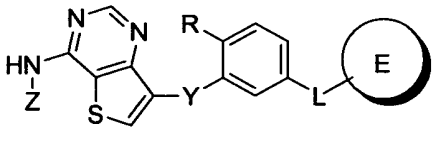
RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из производного тиено[3,2-d] пиримидина формулы (I) и его фармацевтически приемлемой соли, гидрата и сольвата:



(I)

где

Y обозначает -CH=CR^1-, -CC- или -C(=O)NR^1-;

L обозначает -C(=O)NR^2-, -NR^{2}C(=O)- или -NR^{2}C(=O)NR^2-;

R^1 и R^2, каждый независимо, обозначает H, C$_{1-6}$алкил или C$_{3-8}$циклоалкил;

R обозначает H, атом галогена, метил или метокси;

E обозначает C_{3-14}арил или C_{2-13}гетероарил, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, состоящими из группы, включающей атом галогена, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, -OH, $-CF_3$, C_{1-6}алкил, гидрокси-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, $-(CH_2)_n$-C_{1-6} алкиламино, $-(CH_2)_n$-диC_{1-6}алкиламино, $-(CH_2)_nC_{1-6}$алкокси, $-(CH_2)_n$-$OS(=O)_2$-C_{1-6}алкил, $-(CH_2)_n$-C_{3-14}арил, $-(CH_2)_n$-C_{2-13}гетероарил и $-(CH_2)_n$-C_{2-13}гетероциклоалкил, где n равно целому числу от 0 до 3, и арил, гетероарил и гетероциклоалкил, каждый независимо, является незамещенным или замещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6}алкила, гидрокси-C_{1-6}алкила, атома галогена, диC_{1-6}алкиламино и C_{1-6}алкокси; и

Z обозначает H, $-C(=O)R^3$, C_{1-6}алкил, гидроксиC_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-7}гетероциклоалкил, C_{3-14}арил или C_{2-13}гетероарил, где арил, гетероарил и гетероциклоалкил, каждый независимо, является незамещенным или замещенным C_{1-6}алкилом, C_{1-6}алкокси, C_{3-8}циклоалкилом, R^3-C_{2-7}гетероциклоалкилом или C_{2-7}гетероциклоалкилом, и R^3 представляет собой C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил или фенил.

2. Соединение по п.1, где

E обозначает фенил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, индолил, изоксазолил или пиразолил, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, состоящими из группы, состоящей из атома галогена, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, -OH, $-CF_3$, C_{1-6} алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-(CH_2)_n$-C_{1-6}алкиламино, $-(CH_2)_n$-диC_{1-6}алкиламино, $-(CH_2)_n$ C_{1-6}алкокси, $-(CH_2)_n$-$OS(=O)_2$-C_{1-6}алкила, $-(CH_2)_n$-C_{3-14}арила, $-(CH_2)_n$-C_{2-13}гетероарила и $-(CH_2)_n$-C_{2-13}гетероциклоалкила, где n равно целому числу от 0 до 3.

3. Соединение по п.2, где

арил обозначает фенил;

гетероарил обозначает пирролил или имидазолил; и

гетероциклоалкил обозначает пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или диазепанил, где указанный арил, гетероарил и гетероциклоалкил, каждый независимо, является незамещенным или замещенным C_{1-6}алкилом, атомом галогена, диC_{1-6}алкиламино или C_{1-6}алкокси.

4. Соединение по п.1, где

Z обозначает H, метил, этил, 2-гидроксиэтил, 2-морфолиноэтил, изопропил, циклопропил, циклопентил, циклопропилкарбонил, бензоил, фенил, 4-метоксифенил, 4-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил, 4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил, пиридин-4-ил, пиридин-2-ил, 5-метилпиридин-2-ил или 6-метилпиридин-3-ил.

5. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

1) (E)-3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-4-метил-N-(3-(трифторметил) фенил)бензамида;

2) (E)-3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил) метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамида;

3) (E)-3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-N-(3-(4-этилпиперазин-1-ил) -5-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамида;

4) (E)-N-(3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-4-метилфенил)-3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамида;

5) (E)-N-(3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-4-метилфенил)-4-(1-метилпиперидин-4-илокси)-3-(трифторметил)бензамида;

6) (E)-N-(3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-4-метилфенил)-3-

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

(трифторметил)бензамида;

7) (E)-N-(3-(2-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)винил)-4-метилфенил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамида;

8) 4-амино-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d] пиримидин-7-карбоксамида;

9) 4-амино-N-(5-(3-метоксифенилкарбамоил)-2-метилфенил)тиено [3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

10) 4-амино-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

11) 4-амино-N-(5-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил) -2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

12) 4-амино-N-(5-(3,5-диметоксифенилкарбамоил)-2-метилфенил)тиено[3,2-d] пиримидин-7-карбоксамида;

13) 4-(4-метоксифениламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил) тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

14) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)-4-(3,4,5-триметоксифениламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

15) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)-4-(6-метилпиридин-3-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

16) 4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил) фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

17) 4-(изопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил) тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

18) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)-4-(метиламино)тиено [3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

19) 4-(2-гидроксиэтиламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил) тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

20) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)-4-(2-морфолиноэтиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

21) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил) тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

22) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

23) 4-(3-(4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-4-метилбензамидо)-2-(трифторметил)бензилацетата;

24) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил) -2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

25) 4-(3-(4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-4-метилбензамидо)-2-(трифторметил)бензил метансульфоната;

26) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

27) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

28) N-(5-(3-бром-5-(трифторметилкарбамоил)фенил)-2-метилфенил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

29) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(6-морфолинопиридин-3-илкарбамоил)фенил) тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

30) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-илкарбамоил)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

31) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

фенилкарбамоил)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

32) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-((4-метил-1,4-диазепам-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

33) (S)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

34) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(4-гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенилкарбамоил)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

35) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-илокси)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

36) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метокси-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

37) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

38) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

39) 4-амино-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

40) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-морфолино-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

41) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(3-(диметиламино)пропиламино)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

42) 4-амино-N-(5-бензамидо-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

43) 4-амино-N-(5-(3,5-диметоксибензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

44) N-(5-бензамидо-2-метилфенил)-4-(5-метилпиридин-2-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

45) N-(5-(3-(1H-пиррол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

46) 4-амино-N-(5-(3-(диметиламино)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

47) N-(5-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

48) 4-амино-N-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

49) 4-амино-N-(5-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

50) 1-(4-(3-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксиамидо)-4-метилфенилкарбамоил)-2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-илацетата;

51) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(фениламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

52) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

53) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(пиридин-2-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

54) 4-амино-N-(5-(изохинолин-1-карбоксиамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

55) 4-амино-N-(5-(изохинолин-3-карбоксиамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

56) 4-амино-N-(5-(4-метоксихинолин-2-карбоксиамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

пиримидин-7-карбоксамида;

57) N-(5-(1H-индол-2-карбоксиамидо)-2-метилфенил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

58) 4-амино-N-(2-метил-5-(пиколинамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

59) 4-амино-N-(2-метил-5-(никотинамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

60) 4-амино-N-(5-(изоникотинамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

61) 4-амино-N-(2-метил-5-(3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

62) 4-амино-N-(5-(3-фторфениламидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

63) 4-амино-N-(2-метил-5-(2-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

64) (R)-4-амино-N-(5-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

65) 4-амино-N-(5-(3-метоксибензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

66) 4-амино-N-(2-метил-5-(4-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

67) N-(3-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксиамидо)-4-метилфенил)-5-циклопропилизоксазол-3-карбоксамида;

68) 4-амино-N-(5-(1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксиамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

69) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(метиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

70) 4-(циклоамино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

71) 4-(циклопентиламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

72) N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(6-метилпиридин-3-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

73) 4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламино)-N-(2-метил-5-(3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

74) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

75) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

76) (S)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

77) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-((4-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

78) N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(метиламино)тиено[3,2-d]пиримидин)-7-карбоксамида;

79) 4-(этиламино)-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

80) 4-(циклопентиламино)-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

81) N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

82) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

83) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

84) (R)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

85) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

86) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(морфолино-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

87) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-((4-метил-1,4-диазепан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

88) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

89) 4-(циклопропиламино)-N-(2-фтор-5-(3-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

90) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

91) N-(5-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

92) (S)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

93) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1,4-диазепам-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

94) (R)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

95) (S)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

96) N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(1-метилпиперидин-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

97) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(диэтиламино)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

98) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

99) N-(2-хлор-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

100) (R)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)-2-фторфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

101) N-(2-хлор-5-(3-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

102) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(морфолиноамино)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

103) N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)-4-(фениламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

104) 4-(циклопропиламино)-N-(2-фтор-5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

105) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(2-(диметиламино)этиламино)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

106) (S)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

(трифторметил)бензамидо)-2-фторфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

107) (S)-4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-фторфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

108) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) бензамидо)-2-фторфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

109) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил) бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

110) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил) бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

111) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-илокси)-3-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

112) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил) бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

113) (R)-4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(2-метилпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

114) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(диэтиламино)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

115) 4-(циклопропиламино)-N-(5-(3-(этиламино)-5-(трифторметил)бензамидо)-2-метилфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

116) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(1-метилпиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

117) 4-(циклопропиламино)-N-(3-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

118) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метокси-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

119) 4-(циклопропилкарбоксиамидо)-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

120) 4-бензамидо-N-(2-метил-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил) бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

121) 4-(циклопропиламино)-N-(2-фтор-5-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

122) 4-амино-N-(5-(3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)уреидо)-2-метилфенил)тиено [3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

123) 4-(циклопропиламино)-N-(2-метил-5-(3-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)уреидо)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида;

124) 3-((4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)этинил)-4-метил-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)бензамида;

125) N-(3-((4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)этинил)-4-метилфенил) -3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамида;

126) 3-((4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)этинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида;

127) 3-((4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)этинил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамида;

128) 3-((4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(1-метилпиперазин-1-илокси)-3-(трифторметил)фенил)бензамид и

его фармацевтически приемлемой соли, гидрата и сольвата.

6. Применение соединения по любому из пп.1-5 для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, характеризующихся аномальным ростом клеток в результате чрезмерной экспрессии протеинкиназы.

7. Применение по п.6, где протеинкиназа представляет собой Bcr-Abl, FGFR, Flt, KDR,

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A

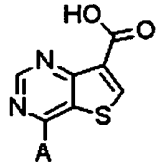
PDGFR, Fms, Kit, Raf, Tie2, Src или Ret.

8. Применение по п.6, где заболевание, характеризующееся аномальным ростом клеток, представляет собой рак желудка, рак легких, рак печени, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак костей, меланому, рак молочной железы, склерозирующий аденоз, рак матки, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак почки, саркому, рак простаты, рак уретры, рак мочевого пузыря, рак крови, лимфому, псориаз или фиброаденому.

9. Применение по п.8, где рак крови представляет собой лейкоз, множественную миелому или миелодиспластический синдром; и лимфома представляет собой болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому.

10. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения заболеваний, характеризующихся аномальным ростом клеток в результате чрезмерной экспрессии протеинкиназы, содержащая соединение по любому из пп.1-5.

11. Соединение формулы (II):



(II)

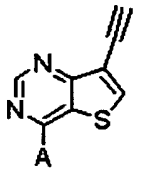
где

A обозначает атом галогена, $-OR^4$, $-SR^4$, $-S(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^4$, $-NR^4R^5$ или $-NR^4C(=O)R^5$;

R^4 и R^5, каждый независимо, обозначает H, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C(=O)R^6$, C_{2-7}гетероциклоалкил, C_{3-14}арил или C_{2-13}гетероарил, где арил, гетероарил и гетероциклоалкил, каждый независимо, является незамещенным или замещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6}алкила, C_{2-7}циклоалкила, C_{1-6}алкокси и C_{2-7}гетероциклоалкила; и

R^6 обозначает H, C_{1-6}алкил или C_{2-7}циклоалкил.

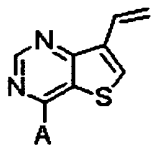
12. Соединение формулы (III):



(III)

где A является таким же, как определено в п.11.

13. Соединение формулы (IV):



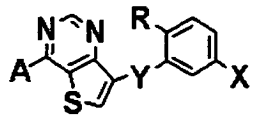
(IV)

где A является таким же, как определено в п.11.

14. Соединение формулы (V):

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A



(V)

где

A является таким же, как определено в п.11;

X обозначает $-NH_2$ или -C(O)OH;

Y обозначает $-CHCR^7-$, -CC- или $-C(O)NR^7-$, где R^7 обозначает H, C_{1-6}алкил или C_{3-8}циклоалкил; и R обозначает H, атом галогена, метил или метокси.

RU 2012132426 A

RU 2012132426 A