



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008145660/04, 24.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.04.2006 US 60/795,048

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2010 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 27.02.2012 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1277738 A1, 22.01.2003. US 2003/0220365 A1, 27.11.2003. EP 1067123 A1, 10.01.2001. WO 2004/017950 A1, 04.03.2004. RU 2005113165 A, 10.10.2005.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.11.2008

(86) Заявка РСТ:
US 2007/009866 (24.04.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/127175 (08.11.2007)

Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-ПАТЕНТ", пат.пov. И.И.Липатовой,
рег.№ 554

(72) Автор(ы):

ФОЛКС Эдриан (GB),
ШАТТЛВОРТ Стефан (GB),
ЧАКОВРИ Ирина (GB),
ОКСЕНФОРД Салли (GB),
ВАН Нан Чи (GB),
КАСТАНЕДО Джорджетта (US),
ГАНЗНЕР Дженет (US),
ХЕФФРОН Тим (US),
МАТЬЕ Симон (US),
ОЛИВЕРО Алан (US),
САЗЕРЛИН Дэниель П. (US),
ЧЖУ Бин-Янь (US),
ГОЛДСМИТ Ричард (US)

(73) Патентообладатель(и):

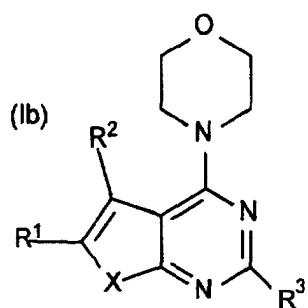
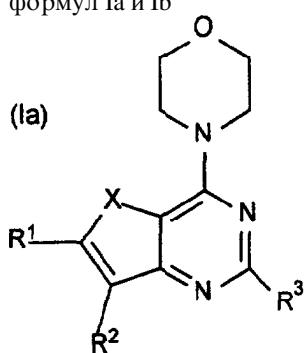
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US),
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

R U 2 4 4 3 7 0 6 C 2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формул Ia и Ib



которые полезны для ингибирования липидкиназ, включая ФИЗК, и для лечения расстройств, опосредованных липидкиназами. Значения радикалов представлены в п.1

формулы изобретения. 3 н. и 8 з.п. ф-лы., 2 табл.

R U 2 4 4 3 7 0 6 C 2

R U 2 4 4 3 7 0 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2008145660/04, 24.04.2007

(24) Effective date for property rights:
24.04.2007

Priority:

(30) Priority:
26.04.2006 US 60/795,048

(43) Application published: 20.06.2010 Bull. 17

(45) Date of publication: 27.02.2012 Bull. 6

(85) Commencement of national phase: 26.11.2008

(86) PCT application:
US 2007/009866 (24.04.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/127175 (08.11.2007)

Mail address:

191186, Sankt-Peterburg, a/ja 230, "ARS-PATENT", pat.pov. I.I.Lipatovoj, reg.№ 554

(72) Inventor(s):

FOLKS Ehdrian (GB),
ShATTLVORT Stefen (GB),
ChAKOVRi Irina (GB),
OKSENFORD Salli (GB),
VAN Nan Chi (GB),
KASTANEDO Dzhordzhetta (US),
GANZNER Dzhenet (US),
KhEFFRON Tim (US),
MAT'E Simon (US),
OLIVERO Alan (US),
SAZERLIN Dehniel' P. (US),
ChZhU Bin-Jan' (US),
GOLDSMIT Richard (US)

(73) Proprietor(s):

DZhENENTEK, INK. (US),
F. KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

RU 2 443 706 C2

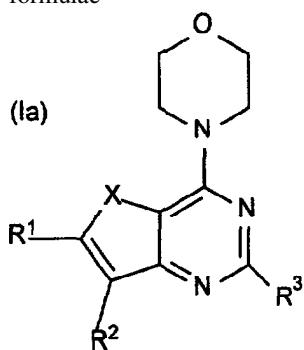
RU 2 443 706 C2

(54) PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

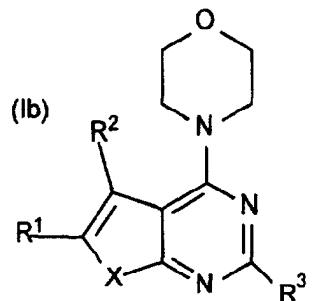
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of formulae



and



which can be used to inhibit lipid kinase, including PI3K, and treat lipid kinase-mediated disorders. Values of radicals are given in claim 1.

EFFECT: improved properties of the compound.

11 cl, 2 tbl, 7 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Приоритет изобретения

5 В данной заявке заявлен приоритет по отношению к временной заявке США № 60/795048, которая была подана 26 апреля 2006. Полное содержание этой временной заявки включено здесь путем ссылки.

Область изобретения

10 Настоящее изобретение относится к производным пирамидина и к их применению в качестве ингибиторов фосфатидилинозит-3-киназы (ФИЗК).

Предшествующий уровень техники

15 Фосфатидилинозит (здесь далее сокращен как "ФИ") является одним из ряда фосфолипидов, обнаруженных в клеточных мембранах. В последние годы стало ясно, что ФИ играет важную роль во внутриклеточном преобразовании 20 сигнала. В поздние 1980е годы было обнаружено, что киназа ФИЗ (ФИЗК) представляет собой фермент, который фосфорилирует 3-положение кольца инозита фосфатидилинозита (D. Whitman *et al*, 1988, *Nature*, 332, 664).

25 ФИЗК первоначально считали единственным ферментом, но в настоящее время выяснено, что в ФИЗК присутствует множество подтипов. Каждый подтип имеет собственный механизм регуляции активности. Три основных класса ФИЗК идентифицированы на основании субстратной специфичности *in vitro* (B. Vanhaesebrouck, 1997, *Trend in Biol. Sci.*, 22, 267). Субстратами для класса I ФИЗК являются ФИ, ФИ-4-фосфат (ФИ4Р) и ФИ-4,5-дифосфат (ФИ(4,5)Р2). Класс I ФИЗК дополнительно делят на две группы, класс Ia и класс Ib, в отношении механизма их 30 активации. Класс Ia ФИЗК включает подтипы ФИЗК p110 α , p110 β и p110 δ , которые передают сигналы от рецепторов, связанных с тирозинкиназой. Класс Ib ФИЗК включает подтип p110 γ , активируемый рецептором, связанным с G-белком. ФИ и 35 ФИ(4)Р известны в качестве субстратов для класса II ФИЗК. Класс II ФИЗК включает подтипы ФИЗК С2 α , С2 β и С2 γ , которые характеризуются содержанием С2 доменов при С-конце. Субстратом класса III ФИЗК является только ФИ.

40 В подтипах ФИЗК подтип класса Ia к настоящему времени наиболее широко исследован. Три подтипа класса Ia представляют собой гетеродимеры субъединицы 110 кДа и регуляторных субъединиц 85 кДа или 55 кДа. Эти 45 регуляторные субъединицы содержат SH2 домены и связываются с остатками тирозина, фосфорилированными рецепторами факторов роста с тирозинкиназной активностью или продуктами онкогенов, индуцируя посредством этого активность

50

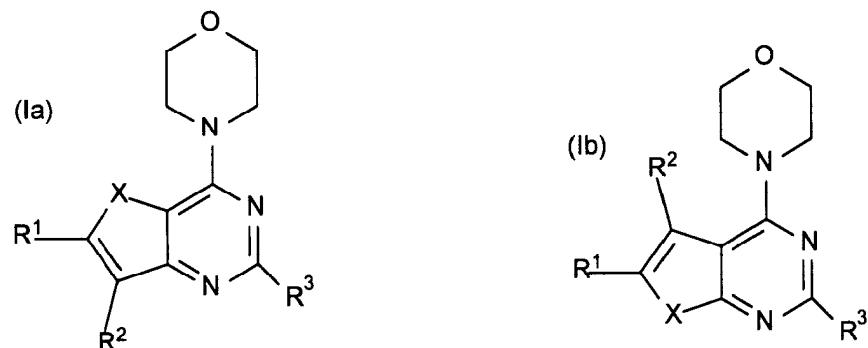
ФИЗК каталитической субъединицы p110, которая фосфорилирует его липидный субстрат. Таким образом, подтипы класса Ia считают связанными с пролиферацией клеток и канцерогенезом.

Продолжает существовать необходимость в ингибиторах для класса I ФИЗ киназы с усовершенствованными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Биохимический путь ФИЗ киназа/Akt/PTEN является, таким образом, привлекательной целью для разработки противораковых лекарств, поскольку ожидают, что такие агенты ингибируют пролиферацию, переключают в обратном направлении регрессию апоптоза и преодолевают устойчивость к цитотоксическим агентам в раковых клетках. Ингибиторы киназы ФИЗ описаны (Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8): 545-556; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070). Аналоги вортманнина обладают активностью ФИЗ киназы у млекопитающих (US 6703414; WO 97/15658).

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящее время сделано открытие, что новый класс конденсированных соединений пиримидина являются эффективными ингибиторами ФИЗК с физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, подобными лекарствам. Эти соединения проявляют избирательность к классу Ia ФИЗК по сравнению с классом Ib, в частности, к подтипу p110 α .

Соответственно, в настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia) или (Ib):



и его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, метаболиты и фармацевтически приемлемые соли, где X представляет собой O или S. Группы R¹, R² и R³ являются такими, как определено здесь.

5 В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение тиенопиримидина или фуранопиримидина формул Ia или Ib и фармацевтически приемлемый носитель. Эта фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более чем один дополнительный терапевтический агент, выбранный из антитролиферативных агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодуляторных агентов, нейротропных 10 факторов, средств для лечения сердечно-сосудистого заболевания, средств для лечения заболевания печени, противовирусных агентов, средств для лечения расстройств крови, средств для лечения диабета и средство для лечения расстройств, обусловленных иммунодефицитом.

15 В другом аспекте изобретения предложены способы ингибирования активности ФИЗ киназы, при которых ФИЗ киназу приводят в контакт с эффективным ингибиторным количеством соединения формулы Ia или Ib или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, сольваты, метаболита или 20 фармацевтически приемлемой соли, либо пролекарства.

25 В другом аспекте изобретения предложены способы предупреждения или лечения заболевания или расстройства, модулируемого ФИЗ киназами, при которых млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения формулы Ia или Ib или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, сольваты, метаболита или фармацевтически приемлемой соли, либо пролекарства. Примеры таких заболеваний, состояний и расстройств 30 включают, но не ограничены ими, гиперпролиферативные расстройства (например, рак, включая меланому и другие раки кожи), нейродегенеративные расстройства, гипертрофию сердца, боль, мигрень, заболевания, обусловленные механическим повреждением нерва, удар, диабет, гепатомегалию, сердечно-сосудистое 35 заболевание, болезнь Альцгеймера, муковисцидоз, вирусные заболевания, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, рестеноз, псориаз, аллергические расстройства, воспаление, неврологические расстройства, заболевания, 40 связанные с гормонами, состояния, обусловленные трансплантацией органов, расстройства, обусловленные иммунодефицитом, деструктивные костные расстройства, пролиферативные расстройства, инфекционные заболевания, состояния, связанные с клеточной гибелью, индуцированную тромбином агрегацию 45 тромбоцитов, хронический миелолейкоз (ХМЛ), заболевание печени, патологические состояния иммунной системы, в которые вовлечена активация Т клеток, и расстройства ЦНС.

50

5 В другом аспекте изобретения предложены способы предупреждения или
лечения гиперпролиферативного расстройства, при которых млекопитающему,
нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения
формулы Ia или Ib или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера,
сольваты, метаболита или фармацевтически приемлемой соли, либо пролекарства,
отдельно или в комбинации с одним или более чем одним дополнительным
10 соединением, обладающим антипролиферативными свойствами.

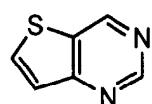
15 В следующем аспекте настоящего изобретения предложен способ
применения соединения по данному изобретению для лечения заболевания или
составления, модулируемого ФИЗ киназой, у млекопитающего.

20 Дополнительный аспект изобретения составляет применение соединения по
данному изобретению при изготовлении лекарства для лечения или
предупреждения заболевания или состояния, модулируемого ФИЗ киназой, у
млекопитающего.

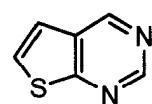
25 Другой аспект изобретения включает наборы, содержащие соединение
формулы Ia или Ib или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер,
сольват, метаболит или фармацевтически приемлемую соль, либо пролекарство,
контейнер и возможно листовку-вкладыш в упаковке или этикетку с указанием
лечения.

Подробное описание изобретения

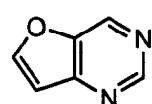
30 Соединения формул Ia и Ib являются региоизомерами, то есть они
различаются по расположению атома X в тиенопиримидине (X = атом серы) или
фuranопиримидине (X = атом кислорода) конденсированной кольцевой системы.
Четыре возможные региоизомерные формы, охваченные формулами Ia и Ib,
35 представляют собой:



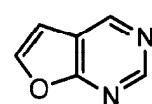
тиено[3,2-d]пирамидин



тиено[2,3-d]пирамидин



фуро[3,2-d]пирамидин



фуро[2,3-d]пирамидин

45 Соединения по изобретению, таким образом, включают оба региоизомера
каждого из соединений 4-морфолинотиенопиримидина и 4-
морфолинофuranопиримидина формул Ia, (Ia'), (Ia'') и (Ia''') и Ib, (Ib'), (Ib'') и
(Ib''').

Определения

Как используют здесь, термины "лечить" и "лечение" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, где целью является предупреждение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как развитие или распространение рака. Для целей данного изобретения полезные или желательные клинические результаты включают, но не ограничены ими, облегчение симптомов, снижение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, ослабление или облегчение болезненного состояния и ремиссия (либо частичная, либо полная), обнаружимые или не обнаружимые. "Лечение" также может означать продление срока жизни по сравнению с ожидаемым сроком жизни, если не получать лечение. Нуждающиеся в лечении включают как тех, у кого уже есть состояние или расстройство, так и тех, кто склонен к этому состоянию или расстройству, либо тех, у кого это состояние или расстройство нужно предупреждать.

Выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) аттенуирует, ослабляет или элиминирует один или более чем один симптом конкретного заболевания, состояния или расстройства или (iii) предупреждает или замедляет появление одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного здесь. В случае рака терапевтически эффективное количество лекарства может сократить число раковых клеток; сократить размер опухоли; ингибиовать (то есть замедлить до некоторой степени и предпочтительно остановить) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибиовать (то есть замедлить до некоторой степени и предпочтительно остановить) метастазы опухоли; ингибиовать до некоторой степени рост опухоли и/или ослабить до некоторой степени один или более чем один из симптомов, обусловленных раком. В той степени, в которой лекарство может предотвратить рост и/или уничтожить существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. Для терапии рака эффективность может быть измерена, например, путем оценки периода времени до прогрессирования заболевания (ВДП) и/или определения степени ответа (СО).

Выражение "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с

другими ингредиентами, составляющими препарат, и/или с млекопитающим, подлежащим лечению им.

5 Термины "рак" и "раковый" относятся к физиологическому состоянию у млекопитающего или описывают его, которое типично характеризуется нерегулируемым клеточным ростом. "Опухоль" включает одну или более чем одну раковую клетку. Примеры рака включают, но не ограничены ими, карциному, 10 лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные опухоли. Более конкретные примеры таких раков включают плоскоклеточный рак (например, 15 эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого ("НМКРЛ"), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, печеночно-клеточный рак, рак 20 ЖКТ или желудка, включая желудочно-кишечный рак, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак 25 прямой и ободочной кишки, карциному эндометрия или тела матки, карциному слюнной железы, рак почки или ренальный рак, рак простаты, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, карциному заднего прохода, рак полового члена, а также рак головы и шеи.

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, полезное при лечении рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), бортезомиб (VELCADE®, 30 Millennium Pharm.), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), сутент (SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниб мезилат (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), оксалиплатин (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SCH 66336), сорафениб (BAY43-9006, Bayer Labs) и гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), алкилирующие агенты, такие как тиотепа или CYTOXAN® 40 циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и trimetilomelamin; 45 ацетогенины (в частности, бюллатацин и бюллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая 50

5 синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, ипритовое производное урацила; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин;

10 антибиотики, такие как ендиновые антибиотики (например, калихеамицин, в частности, калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динемицин, включая динемицин А; бифосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностатина и родственные 15 хромопротеиновые хромофоры ендиновых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карубицин, карминомицин, карцинофиллин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN® (доксорубицин), 20 морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, миофеноловая кислота, 25 ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги 30 фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флурарабин, 6-меркаптопурин, тиампицин, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азаситидин, 6-азауридин, кармофур, цитарарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуродин; 35 андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы синтеза гормонов надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фолиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая 40 кислота; енилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; галлия нитрат; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; молиданмол; нитракрин; 45 пентостатин; фенамет; пиарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK® полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая 50 кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецины (в частности, токсин

5 Т-2, верракурин А, роридин А и ангвинин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, TAXOL® (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (без кремофора), генно-инженерные препараты паклитаксела с альбумином в виде наночастиц (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois) и TAXOTERE® (доксетаксел; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); хлорамбуцил; GEMZAR® (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винblastин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE® (винорелбин); новантрон; тенипозид; 10 эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA®); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилмитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеописанного.

15

20 В определение "химиотерапевтический агент" также включены: (i) антигормональные агенты, которые действуют на регуляцию или ингибирование действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; тамоксифен цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® (торемифен цитрат); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует продуцирование эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолановый аналог нуклеозида цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы; (v) ингибиторы липидкиназы; 25 (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, те, которые ингибируют экспрессию генов в биохимических путях передачи сигнала, вовлеченных в аберрантную клеточную пролиферацию, таких как, например, PKC-alpha, Ralf и Н-Ras; (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины генотерапии, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® и VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1, такой как LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) 30 антиangiогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); и (x)

35

фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеописанного.

5 Термин "пролекарство", как используют в данной заявке, относится к форме предшественника или производного соединения по изобретению, которая является менее цитотоксической для клеток по сравнению с исходным соединением или лекарством и способна к ферментативной или гидролитической активации или превращению в более активную исходную форму. См., например, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 10 615th Meeting Belfast (1986) and Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, 15 Humana Press (1985). Пролекарства по данному изобретению включают, но не ограничены ими, фосфатсодержащие пролекарства, трифосфатсодержащие пролекарства, 20 сульфатсодержащие пролекарства, пептидсодержащие пролекарства, пролекарства, пролекарства, модифицированные D-аминокислотой, гликозилированные пролекарства, β -лактам-содержащие пролекарства, пролекарства, 25 содержащие возможно замещенный феноксиацетамид, пролекарства, содержащие возможно замещенный фенилацетамид, 5-фторцитозин и другие пролекарства 5-фторуридина, которые могут превращаться в более активные цитотоксические свободные лекарства. Примеры цитотоксических лекарств, которые можно преобразовать в форму пролекарства, 30 для применения в данном изобретении включают, но не ограничены ими, соединения по изобретению и химиотерапевтические агенты, такие как описано выше.

35 "Метаболит" представляет собой продукт, образующийся в результате метаболизма в организме указанного соединения или его соли. Метаболиты соединения можно идентифицировать, используя рутинные методики, известные в данной области техники, и определить их активность, используя тесты, такие как описаны здесь. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, деамидирования, этерификации, 40 деэтерификации, ферментативного расщепления и тому подобного введенного соединения. Соответственно, изобретение включает метаболиты соединений по изобретению, включая соединения, полученные способом, при котором соединение по данному изобретению приводят в контакт с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения его продукта метаболизма.

45 "Липосома" представляет собой малую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или сурфактанта, которая полезна для доставки

лекарства (такого как ингибиторы ФИЗ киназы, раскрытые здесь, и, возможно, химиотерапевтический агент) мlekопитающему. Компоненты липосомы обычно расположены в двухслойной форме, подобной липидному строению биологических мембран.

5 Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством неналагающегося зеркального отображения, тогда как термин "ахиральный" 10 относится к молекулам, которые обладают налагающимися зеркальными 15 отображениями.

15 Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются в отношении расположения 20 атомов или групп в пространстве.

20 "Диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более чем двумя 25 центрами хиральности, и молекулы которых не являются зеркальными отображениями друг друга. Диастереомеры обладают разными физическими свойствами, например, точками плавления, точками кипения, спектральными свойствами и реакционными способностями. Смеси диастереомеров можно разделить в аналитических методиках высокого разрешения, таких как 30 электрофорез и хроматография.

"Энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые 35 являются неналагающимися зеркальными отображениями друг друга.

40 Стереохимические определения и правила, используемые здесь, в целом следуют S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения по изобретению 45 могут содержать асимметрические или хиральные центры, и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Подразумевают, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, включая, но не ограничиваясь ими, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их 50 смеси, такие как рацемические смеси, составляют часть изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, то есть они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы вокруг ее хирального центра (центров). Префиксы d и l или (+) и (-) используют для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, где (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является

правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. На конкретный стереоизомер могут также ссылаться как на энантиомер, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом, который может образоваться, если отсутствовала стереоселективность или стереоспецифичность при химической реакции или процессе. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимолярной смеси двух видов энантиомеров, лишенной оптической активности.

Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам различных энергий, которые являются взаимно превращаемыми вследствие низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также называемые прототропными таутомерами) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная и имино-энаминная изомеризация. Таутомеры валентности включают взаимные превращения путем реорганизации некоторых из связывающих электронов.

Алкильная группа представляет собой прямоцепочечный или разветвленный углеводородный радикал, который является незамещенным или замещенным. Типично она представляет собой C₁-C₂₀ алкил, например, C₁-C₁₀ алкил, такой как C₁-C₆ алкил. C₁-C₆ алкил типично представляет собой C₁-C₄ алкил. Он может представлять собой, например, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, *n*-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr, изопропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, *n*-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, *s*-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, *трем*-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (*n*-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂) или 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

Когда алкильная группа замещена, она типично несет один или более чем один заместитель R²⁰, выбранный из галогена, алкокси, карбоциклила, 5- или 6-членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группы, как определено

выше, OH, SR, CN, нитро, NR₂, -COOR, -C(O)R, S(O)_mR и -CONR₂, где каждый R представляет собой H, незамещенный алкил или C₃-C₁₀ циклоалкил, и m равно 1 или 2. Он представляет собой, например, группу гидроксиалкил, группу галогеноалкил или группу -alk-N(R⁴)(R⁵), где alk представляет собой алкиленовую цепь и R⁴ и R⁵ образуют вместе с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, которая включает 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O, которая может быть конденсирована с бензольным кольцом, и которая является незамещенной или замещенной.

Типично R²⁰ выбран из галогена, алcoxи, карбоциклила, 5- или 6-членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группы, как определено выше, OH, CN, NR₂, -COOR и -CONR₂, где каждый R представляет собой H или незамещенный алкил, как определено выше. Он представляет собой, например, группу галогеноалкил или группу -alk-N(R⁶)(R⁵), где alk представляет собой алкиленовую цепь, и R⁴ и R⁵ образуют вместе с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, как определено выше.

Алкиленовая группа представляет собой незамещенную или замещенную, прямцепочечную или разветвленную насыщенную двухвалентную углеводородную группу. Типично она представляет собой C₁-C₈ алкилен, например, C₁-C₆ алкилен. Предпочтительно она представляет собой C₁-C₄ алкилен, например, C₂-C₄ алкилен, такой как метилен, этилен, изопропилен, n-пропилен, трет-бутилен, втор-бутилен или n-бутилен. Она может также представлять собой пентилен, гексилен, гептилен, октилен и их различные разветвленные изомеры. Когда алкиленовая группа является замещенной, она типично замещена группой R²⁰, как определено выше.

Алкенильная группа представляет собой незамещенный или замещенный, прямцепочечный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий одну или более чем одну двойную связь. Типично она представляет собой C₂-C₈ алкенил, например, C₂-C₆ алкенил, такой как аллил, бутенил, бутадиенил, пентенил или гексенил. Когда алкенильная группа является замещенной, она типично замещена группой R²⁰, как определено выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R²⁰, как определено выше.

Алкинильная группа представляет собой незамещенный или замещенный, прямцепочечный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий одну или более чем одну тройную связь. Типично она представляет собой C₂-C₈

алкинил, например, C_2 - C_6 алкинил, такой как этинил, пропинил или бутинил. Когда алкинильная группа является замещенной, она типично замещена группой R^{20} , как определено выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R^{20} , как определено выше.

Группа галогеноалкил представляет собой алкильную группу, как определено выше, замещенную одним или более чем одним атомом галогена. Она может представлять собой группу пергалогеноалкил, например, трифторметил или перфторгексил.

Галоген представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Типично он представляет собой бром или йод.

Группа алcoxи типично представляет собой C_1 - C_6 алcoxи, например, C_1 - C_4 алcoxи, такую как метокси, этокси, изопропокси, *н*-пропокси, *трет*-бутокси, *н*-бутокси или *втор*-бутокси. Она является незамещенной или замещенной, например, группой R^{20} , как определено выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R^{20} , как определено выше. Типично она замещена карбоциклилом, морфолино, OH, CN, NR₂, -COOR или -CONR₂, где каждый R представляет собой H или незамещенный алкил, как определено выше.

Группа карбоциклил представляет собой неароматическое насыщенное моноциклическое углеводородное кольцо, типично имеющее от 3 до 10 атомов углерода. Она может представлять собой группу C_3 - C_8 циклоалкил или группу C_5 - C_{10} циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. Группа карбоциклил может быть незамещенной или замещенной, например, группой R^{20} , как определено выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R^{20} , как определено выше. Типично она замещена алcoxи, морфолино, OH, CN, NR₂, -COOR и -CONR₂, где каждый R представляет собой H или незамещенный алкил, как определено выше.

Термин "циклил", как используют здесь, обозначает группу C_3 - C_6 циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В частности, циклил представляет собой группу циклопропил.

5- или 6-членная насыщенная N-содержащая гетероциклическая группа, которая включает 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O, является незамещенной или замещенной и типично выбрана из морфолина, пиперидина, пиперазина, пирролидина и тиоморфолина.

Когда 5- или 6-членная насыщенная N-содержащая гетероциклическая группа, как определено выше, является замещенной, она типично замещена одним или более чем одним заместителем, например, 1, 2 или 3 заместителями, типично

1 или 2 заместителями. Типично заместители выбраны из алкила, который является незамещенным или замещенным, аллокси, который является незамещенным или замещенным, $-NR_2$, $-N(R'')$ -alk-OR, -alk-OR, -O-alk-OR, -alk-C(O)NR₂, -C(O)NR₂-alk-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alk-OR, -C(O)-N(R)-alk-OR, -alk-S(O)₂R, -N(R)-alk-OR, -alk-NR'R'', -N(R'')-S(O)₂R, S(O)₂R'', -alk-N(R)-alk-OR, -S(O)₂-alk-OR, второй 5- или 6-членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группы, как определено выше, 5- или 6-членной N-содержащей гетероарильной группы, которая является незамещенной или замещенной, и которая может быть конденсирована с бензольным кольцом, -COOR, -CONR₂, оксо (=O), -SO₂NR₂, -SO₂-alk-NR₂ и -CO-alk-OR, где: alk представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше; Het представляет собой 5- или 6-членную N-содержащую гетероарильную группу, как определено здесь, которая является незамещенной или замещенной; R представляет собой H или алкил, или, когда две группы R связаны с N, они могут образовать вместе с атомом N насыщенную 5- или 6-членную N-содержащую гетероциклическую группу, как определено здесь, которая является незамещенной или замещенной; каждый R' и R'' независимо представляет собой H, алкил или аллокси; и R''' представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен, например, CF₃, NR₂, OR, 5- или 6-членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группой, как определено здесь, или 5- или 6-членной N-содержащей гетероарильной группой, как определено здесь, где указанная гетероциклическая и гетероарильная группы являются незамещенными или замещенными. Они могут быть замещены группой R²⁰, как определено выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R²⁰, как определено выше.

Типично 5- или 6-членная насыщенная N-содержащая гетероциклическая группа, как определено выше, замещена группой, выбранной из алкила, который является незамещенным или замещенным, аллокси, который является незамещенным или замещенным, второй 5- или 6-членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группой, как определено выше, 5- или 6-членной N-содержащей гетероарильной группой, которая является незамещенной или замещенной и которая может быть конденсирована с бензольным кольцом, -COOR, -CONR₂, -CONR, оксо (=O), OH, -NSO₂R, -SO₂NR₂ или -CO(CH₂)_nOR, где R представляет собой H или алкил, -NR'R'', где каждый из R' и R'' независимо представляет собой H, алкил или аллокси, и -SO₂R'', где R'' представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен, например, NR₂ или 5- или 6-

членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группой, как определено выше.

Более типично 5- или 6-членная насыщенная N-содержащая гетероциклическая группа замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из алкила, как определено выше, который является незамещенным или замещенным (например, R^{20} , как определено выше), галогеноалкила, как определено выше, алкокси, как определено выше, который является незамещенным или замещенным, галогена, гидрокси, CN, нитро, амино, оксо (=O) и $-NR'R''$, где каждый из R' и R'' независимо представляет собой H или алкил.

Гетероарильная группа представляет собой гетероарильную группу, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной. Она типично представляет собой 5- - 12-членное кольцо. Примеры гетероарильной группы включают группы пиррол, пиразол, триазол, тетразол, индазол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, индол, изоиндол, 1,3-дигидроиндол-2-он, пиридин-2-он, пиридин, пиридин-3-ол, имидазол, 1,3-дигидробензимидазолон, бензимидазол, бензотиазол, бензотиадиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, пиразолопиридин, аминопиразолинон, имидазопиридин, пиrimидин, пиридазин, пиразин и изатин. Предпочтительные примеры включают группы индазол, индол, пиразол и тетразол. Эти группы могут быть незамещенными или замещены, например, группой R^{20} , как указано выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R^{20} , как определено выше.

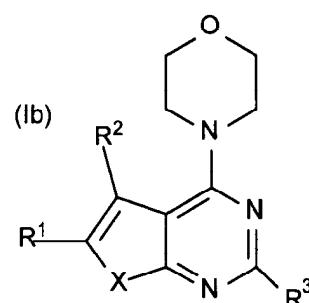
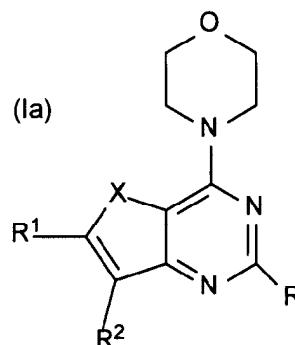
5- или 6-членная N-содержащая гетероарильная группа, которая может быть конденсирована с бензольным кольцом, типично выбрана из пиррола, пиразола, триазола, тетразола, индазола, тиазола, изотиазола, оксазола, изоксазола, индола, изоиндола, 1,3-дигидроиндол-2-она, пиридин-2-она, пиридина, пиридин-3-ола, имидазола, 1,3-дигидробензимидазолона, бензимидазола, бензотиазола, бензотиадиазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, пиразолопиридина, аминопиразолинона, имидазопиридина, пиrimидина, пиридазина и пиразина. Где такая гетероарильная группа замещена, она может быть замещена группой R^{20} , как определено выше, или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R^{20} , как определено выше.

50

Соединения-ингибиторы ФИЗ киназы

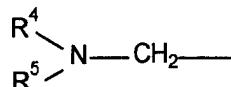
В настоящем изобретении предложены конденсированные пиримидины, которые представляют собой соединения 4-морфолинотиенопиримидина и -фуранопиримидина, и их фармацевтически приемлемые соли, которые потенциально полезны при лечении заболеваний, состояний и/или расстройств, модулируемых ФИЗ киназами. Эти соединения могут ингибитировать изоформы p110, включая альфа, бета, гамма и дельта, в качестве общих ингибиторов. Эти соединения могут быть ингибиторами, селективными к изоформе p110, путем селективного ингибитирования одной из изоформ p110.

Более конкретно в настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы Ia или Ib:



Х представляет собой О или S;

R¹ представляет собой группу формулы:



R² представляет собой H, галогено или C₁-C₆ алкил

35

R⁴ и R⁵ образуют вместе с атомом N, к которому они присоединены, группу, выбранную из пиперазина, пиперидина, пирролидина, оксазолидиона, диазепана и 2,5-диазабицикло[2.2.1]-гептана, где эта группа является незамещенной или замещена -[(alk)_q-NR]-S(O)₂-(alk)_q-Z или -C(O)-(alk)_q-S(O)₂Z, где Z представляет собой R¹⁰ или -NR¹¹R¹², либо незамещенным C₁-C₆ алкилом, гидроксил-C₁-C₆ алкилом, оксо (=O), -(alk)_q-OR, -C(O)-C(R')₂-N(R)₂, -C(R)₂-C(O)-N(R)₂, -C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR, -C(O)-цикликом, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)-Tet, либо -NR¹³R¹⁴;

40

45

либо один из R⁴ и R⁵ представляет собой C₁-C₆ алкил, -(alk)_q-гетероциклик или -(alk)_q-OR, а другой представляет собой группу пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или -(alk)_q-гетероциклик, где указанная группа пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенной или замещена C₁-C₆ алкилом, -(alk)_q-OR или -S(O)₂R¹⁰;

50

5 R представляет собой H или C₁-C₆ алкил, который является незамещенным; каждый R' независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, либо две группы R' образуют вместе с атомом C, к которому они присоединены, циклическую группу;

10 R¹⁰ представляет собой H, циклик, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, или CF₃;

15 R¹¹ и R¹² каждый независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, который является незамещенным, и -(alk)_q-OR,

или R¹¹ и R¹² вместе образуют с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

20 R¹³ и R¹⁴ каждый независимо выбран из C₁-C₆ алкила, -S(O)₂R¹⁰ и -(alk)_q-OR;

25 Tet представляет собой группу тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, где эта группа является незамещенной или замещенной;

30 Гетероциклик представляет собой 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

35 Циклик представляет собой C₃ – C₆ циклоалкильную группу;

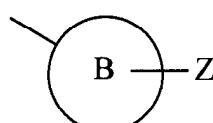
каждое q независимо равно 0 или 1;

г равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

R³ выбран из:

(а) группы приведенной ниже формулы:



35 где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ – C₁₀ циклоалкила и 5- – 12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

40 (б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O и S, где эта

45

группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной; и

5 (в) группы, содержащей бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и которое конденсировано с гетероарильной группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

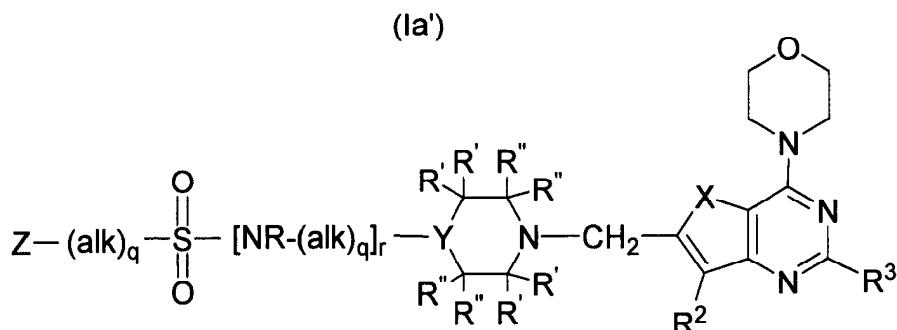
10 при условиях, что:

(i) когда X в формуле (Ia) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индольная или 3-гидроксифенильная группа;

15 (ii) когда X в формуле (Ib) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индольная группа;

(iii) только в формуле (Ia), когда X представляет собой S и R² представляет собой H и R³ представляет собой индазол-4-ил, тогда R⁴ и R⁵ не образуют: (i) пиперазин, который является незамещенным или замещен группой, выбранной из метила, -S(O)₂Me, -S(O)₂NMe₂, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)₂-alk-NMe₂ и -S(O)₂-alk-морфолино; или (ii) пиперидин, который замещен группой, выбранной из -S(O)₂Me, -C(O)-NR-(alk)_q-OR, -NMe-S(O)₂-Me, метила, пиперидина и -NR¹³R¹⁴, где один из R¹³ и R¹⁴ представляет собой -(alk)_q-OR.

20 В одном воплощении изобретения предложено соединение, которое 25 представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia'):



40 где

Х представляет собой O или S;

Y представляет собой N или -CH-;

45 R² представляет собой H, галогено или C₁-C₆ алкил;

каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или гидроксил- C₁-C₆ алкил, либо две группы R' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо

(=O); либо, когда Y представляет собой N, две группы R' на различных атомах углерода вместе образуют мостик $-\text{CH}_2-$;

5 каждый R'' независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил, либо две группы R'' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо (=O);

Z представляет собой R¹⁰ или $-(\text{alk})_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

10 R¹⁰ представляет собой H, C₃ – C₆ циклоалкильную группу, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, или CF₃;

15 R¹¹ и R¹² каждый независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, который является незамещенным, и $-(\text{alk})_q-\text{OR}$, либо R¹¹ и R¹² вместе образуют с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

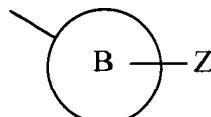
q равно 0 или 1;

20 r равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

R³ выбран из:

25 (a) группы приведенной ниже формулы:



30 где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -RC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ – C₁₀ циклоалкила и 5- – 12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, т равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

35 (б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых

40 атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной; и

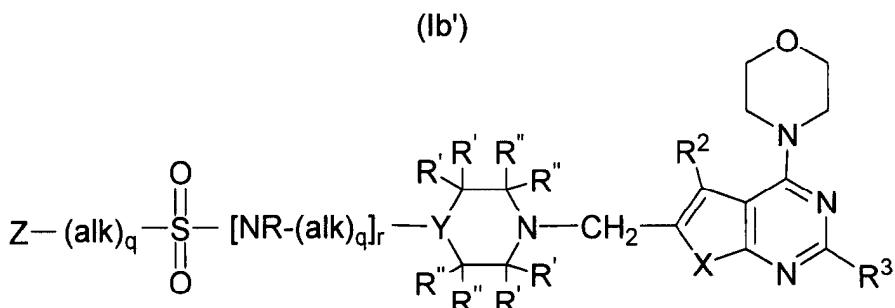
45 (в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной, и которая конденсирована с гетероарильной группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

50 при условиях, что:

- 5 (i) R^3 является иным, чем индольная или 3-гидроксифенильная группа, когда X представляет собой S;
- 10 (ii) Z является иным, чем группа, выбранная из Me, $-(alk)_q-NMe_2$ и $-alk$ -морфолино, когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой N, каждый из R' и R'' представляет собой H, R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил;
- 15 (iii) Z является иным, чем Me, когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой $-CH-$, каждый из R' и R'' представляет собой H, R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил.

20 В другом воплощении изобретения предложено соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ib'):



30 где

Х представляет собой O или S;

Y представляет собой N или $-CH-$;

35 R^2 представляет собой H, галогено или C_1-C_6 алкил;

каждый R' независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или гидрокси- C_1-C_6 алкил, либо две группы R' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо ($=O$); либо, когда Y представляет собой N, две группы R' на различных атомах углерода вместе образуют мостик $-CH_2-$;

40 каждый R'' независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, либо две группы R'' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо ($=O$);

45 Z представляет собой R^{10} или $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$;

R^{10} представляет собой H, C_3-C_6 циклоалкильную группу, C_1-C_6 алкил, который является незамещенным, или CF_3 ;

50 R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из H, C_1-C_6 алкила, который является незамещенным, и $-(alk)_q-OR$, либо R^{11} и R^{12} вместе образуют с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

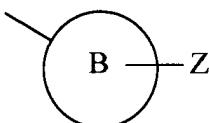
q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

5 R³ выбран из:

(а) группы приведенной ниже формулы:



10

где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -RC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ - C₁₀ циклоалкила и 5- - 12-членной 20 арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

20

(б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и незамещенной или замещенной; и

25

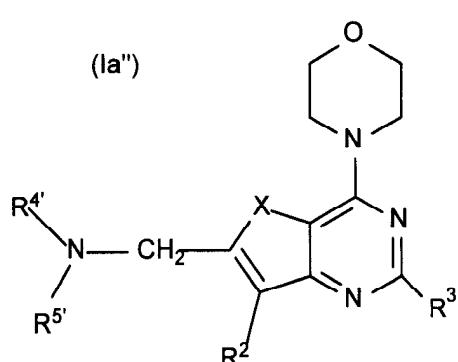
(в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной, и которая конденсирована с гетероарильной 30 группой, как определено выше; или его фармацевтически приемлемая соль.

30

Еще в одном следующем воплощении в изобретении предложено 35 соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia'') или (Ib''):

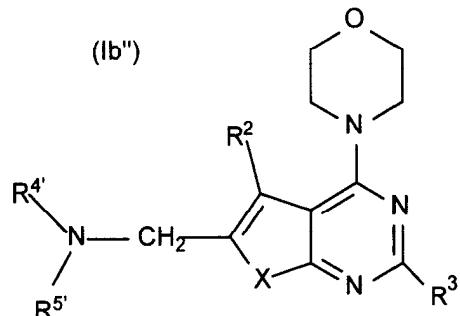
40

(Ia'')



45

50



где

Х представляет собой О или S;

R² представляет собой H, галогено или C₁-C₆ алкил;

15 R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил, -(alk)_q-гетероциклик или -(alk)_q-OR;

R⁵ представляет собой пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или 20 группу -(alk)_q-гетероциклик, где указанный пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенным или замещен C₁-C₆ алкилом, -(alk)_q-OR или -S(O)₂R¹⁰;

R представляет собой H, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным;

25 R¹⁰ представляет собой H, C₃ – C₆ циклоалкильную группу, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, или CF₃;

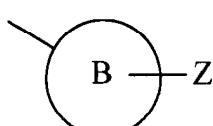
Гетероциклик представляет собой 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

30 q равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

R³ выбран из:

35 (a) группы следующей формулы:



40 где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -RC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R 45 независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ – C₁₀ циклоалкила и 5- – 12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

5 (б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из О и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной; и

10 (в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной, и которая конденсирована с гетероарильной группой, как определено выше;
или его фармацевтически приемлемая соль;
при условиях, что:

- 15 (i) когда X в формуле (la) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индолиновая или 3-гидроксифенильная группа; и
(ii) когда X в формуле (lb) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индолиновая группа.

20 В R¹ группы R⁴ и R⁵ типично образуют вместе с атомом N, к которому они присоединены, группу, выбранную из пиперидина, пиперазина, пирролидина, оксазолидиона, диазепана и 2,5-диазабицикло[2.2.1]-гептана. Типично группа, образованная R⁴ и R⁵, представляет собой пиперидин, пиперазин или пирролидин.

25 Группа, образованная R⁴ и R⁵ с атомом N, является незамещенной или замещена $-(alk)_q-NR$, $-S(O)_2-(alk)_q-Z$ или незамещенным C₁-C₆ алкилом, оксо (=O), $-(alk)_q-OR$, $-C(O)-C(R)_2-N(R)_2$, $-C(R)_2-C(O)-N(R)_2$, $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$, $-C(O)-$ цикликом, $-C(O)R$, $-C(O)OR$ или $-NR^{13}R^{14}$.

30 Альтернативно один из R⁴ и R⁵ представляет собой C₁-C₆ алкил, $-(alk)_q$ -гетероциклик или $-(alk)_q-OR$, а другой представляет собой группу пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или $-(alk)_q$ -гетероциклик, где указанная группа пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенной или замещена C₁-C₆ алкилом, $-(alk)_q-OR$ или $-S(O)_2 R^{10}$.

35 Примеры гетероциклика включают группы пиперидин, например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил или пиперидин-4-ил, в частности, пиперидин-4-ил; морфолин и пирролидин, например, пирролидин-2-ил или пирролидин-3-ил.

40 Примеры $-(alk)_q-NR$, $-S(O)_2-(alk)_q-Z$ включают $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ и $-(alk)_q-NR-S(O)_2R^{10}$. Примеры $-S(O)_2R^{10}$ включают $-S(O)_2Me$ и $-S(O)_2$ -циклогексил.

45 Примеры $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$ включают $-C(O)-CH_2-S(O)_2Me$, $-C(O)-CHMe-S(O)_2Me$ и $-C(O)-C(Me)_2-S(O)_2Me$.

50 R¹⁰ типично представляет собой H, метил, пропил (либо n-пропил, либо изопропил) или CF₃.

Примеры $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}(\text{alk})_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ включают $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{Me})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NHMe}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$,

5



10

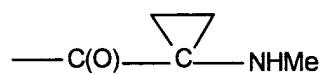
Примеры $-(\text{alk})_q\text{-NR-S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ включают $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{SO}_2\text{Me})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{SO}_2\text{Me})$, $-\text{NH-SO}_2\text{Me}$ и $-\text{N}(\text{Me})(\text{SO}_2\text{Me})$.

15

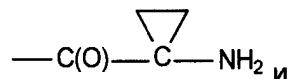
Примеры $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ включают $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

20

Примеры $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{R}')_2\text{-N}(\text{R})_2$ включают $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-N}(\text{Me})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-NHMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CHMe-N}(\text{Me})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CHMe-NHMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CHMe-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{Me})_2\text{-N}(\text{Me})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{Me})_2\text{-NHMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{Me})_2\text{-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{Me})_2\text{-NH}_2$,



25



30

Примеры $-\text{C}(\text{R})_2\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R})_2$ включают $-\text{C}(\text{Me})_2\text{-C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{CHMe-C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{-C}(\text{O})\text{-NHMe}$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-NHMe}$, $-\text{CHMe-C}(\text{O})\text{-NHMe}$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{Me})_2$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{Me})$ и $-\text{CHMe-C}(\text{O})\text{-N}(\text{Me})_2$.

35

Примеры $-\text{C}(\text{O})\text{-(NR)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$, когда каждое q равно 1, включают $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{Me})\text{-CH}_2\text{-OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{Me})\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-OMe}$.

40

Примеры $-\text{C}(\text{O})\text{-(NR)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$, когда одно q равно 0, а другое q равно 1, включают $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH(Me)-OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{Me})_2\text{-OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH(Me)-OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{Me})_2\text{-OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-CH(Me)-OMe}$.

45

Примеры $-\text{C}(\text{O})$ -циклического включают $-\text{C}(\text{O})$ -(циклогексил).

Примеры $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ включают $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Et}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{CH}_3)_3$.

50

Примеры $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ включают $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

В определении (а) для R^3 фенильное кольцо В является незамещенным (кроме группы Z) или замещенным. Когда оно является незамещенным, группа Z является единственным заместителем. Z может находиться в 2-, 3-, 4-, 5- или 6-

5 положении на фенильном кольце. Типично он находится при 2-, 3- или 4- положении, более типично при 3- или 4-положении. Z наиболее типично является иным, чем H, так что группировка -BZ представляет собой замещенное фенильное кольцо. Конкретные примеры группы Z включают -OH, -CH₂OH, F, Cl, 1- гидроксиэтил, -NHS(O)₂Me, -NC(O)Me, -S(O)₂NH₂Me and -C(O)Me.

10 Когда фенильное кольцо B является замещенным, оно типично содержит в дополнение к группе Z, один или более чем один заместитель, выбранный из галогено, алкила, алкенила, алкинила, CN, NO₂, OR', SR', NR'₂, C(O)R', SOR', SO₂R', SO₂NR'₂, NC(O)R' и CO₂R', где каждый R' независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

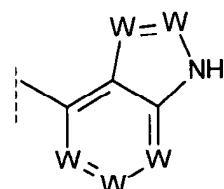
15 В определении (б) для R³ гетероарильная группа является незамещенной или замещенной. Она типично выбрана из индазола, индола, пиридина, пиrimидина, бензимидазола, хинолина, изохинолина, имидазола и пиразола, 20 каждая из которых связана через любой доступный атом С или N. Например, индазольная группа может быть связана в виде индазол-4-ила, индазол-5-ила или индазол-6-ила. Пиримидин может быть связан в виде пирамидин-1-ила, пирамидин-2-ила, пирамидин-3-ила или пирамидин-4-ила. Пиридин может быть связан в виде пиридин-1-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила или пиридин-4-ила. Бензимидазол может быть связан через N в виде бензимидазол-1-ила. Хинолин может быть связан в виде хинолин-3-ила или хинолин-4-ила. Изохинолин может 25 быть связан в виде изохинолин-3-ила или изохинолин-4-ила. Имидазол может быть связан через N в виде имидазол-1-ила

30 Если гетероарильная группа является замещенной, она может быть замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы Z, R²⁰, как определено выше, алкила, который является незамещенным или замещен R²⁰, как определено выше, любой группы, указанной выше в качестве дополнительного заместителя на фенильном кольце B, и группы оксо (=O). Типично, если она замещена, гетероарильная группа замещена OH, OMe, NH₂, NMe₂, F или Cl. В 35 одном воплощении гетероарильная группа является незамещенной.

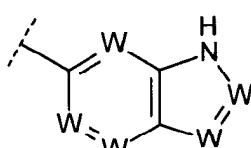
40 В определении (в) для R³ бензольное кольцо является незамещенным или замещенным. Если оно является замещенным, оно может быть замещено одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы Z, R²⁰, как определено выше, алкила, который является незамещенным или замещен R²⁰, как определено выше, и любой из групп, указанных выше в качестве дополнительного заместителя на фенильном кольце B. Гетероарильная группа, с которой конденсировано 45 бензольное кольцо, сама является незамещенной или замещена, например,

5 группой Z, R²⁰ или алкилом, который является незамещенным или замещен группой R²⁰, как определено выше; любой группы, указанной выше в качестве возможности дополнительного заместителя на фенильном кольце B; или группой оксо (=O). В 10 одном воплощении как бензольное кольцо, так и гетероарильная группа являются незамещенными.

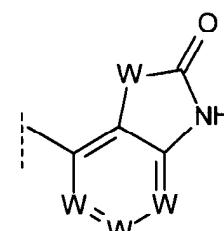
Группы, включенные в определения (б) и (в) для R³, как определено выше, 15 включают приведенные ниже структуры:



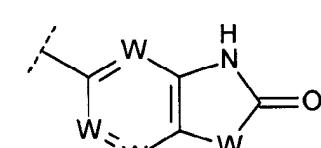
1 i



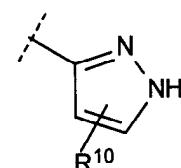
1 ii



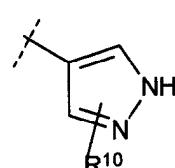
1 iii



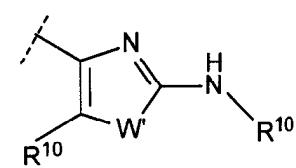
1 iv



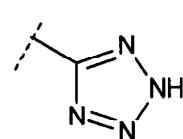
2 i



2 ii



2 iii



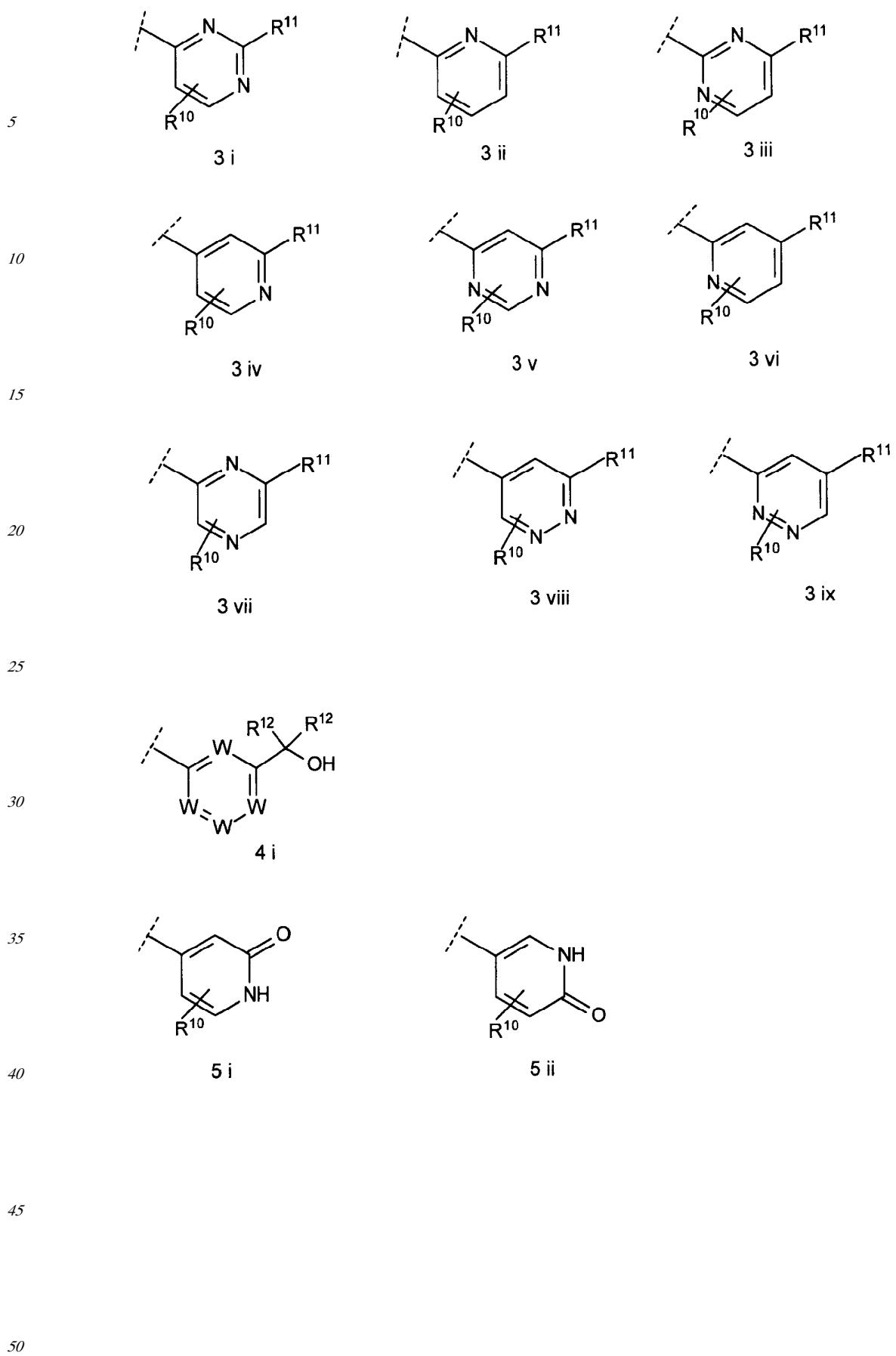
2 iv



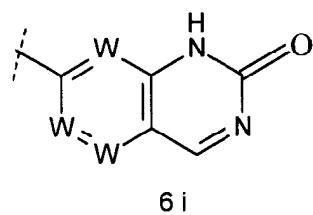
2 v

45

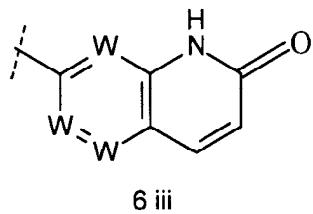
50



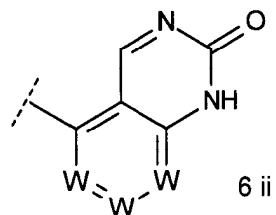
5



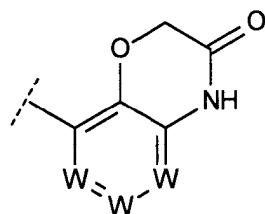
10



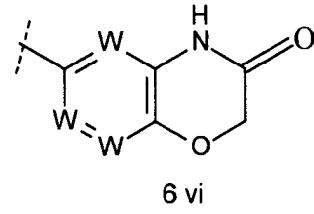
15



20



25



30

где каждый R^{10} независимо выбран из H , C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алcoxи, C_1-C_6 ацила, -
 $C(O)NR'R''$, $-S(O)_tNR'R''$, арила, гетероарила, сульфонила и галогена, где R' и R''

каждый независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил и t равно 1 или 2;

каждый R^{11} независимо выбран из $-OR^{10}$ и $-N(R^{10})_2$, где R^{10} является таким, как
 определено выше;

35

каждый R^{12} независимо представляет собой H , F или CF_3 ;

каждый W независимо выбран из CR^{10} и N , где R^{10} является таким, как определено
 выше; и W' выбран из O , S и NR^{12} , где R^{12} является таким, как определено выше.

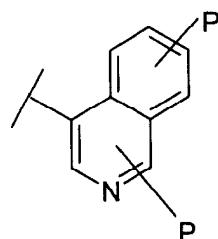
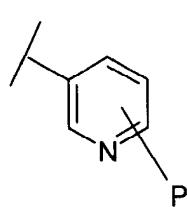
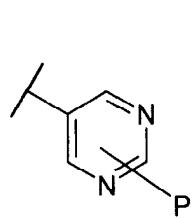
40

45

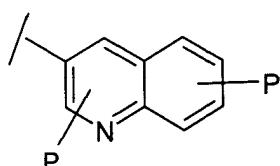
50

Типичные примеры R³ включают

5



10



15

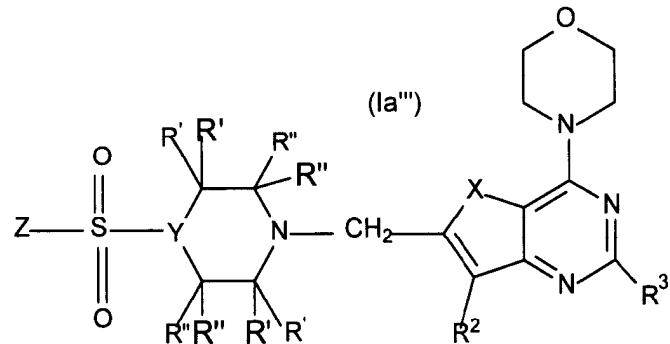
где Р выбран из H, -OR, -NR₂, -CN, галогено и C₁-C₆ алкила.

Типично в соединениях по изобретению R³ принимает определение (а) или (б), как определено выше.

20

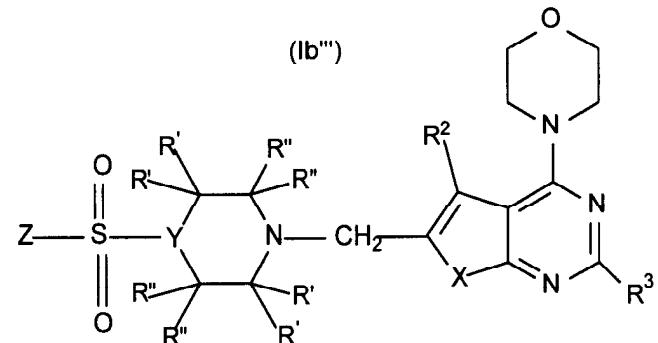
В одном аспекте в изобретении предложено соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia'') или (Ib''):

25



30

35



40

45

где

R², R³, X, Y, Z, R' и R'' являются такими, как определено выше для формул (Ia') и (Ib');

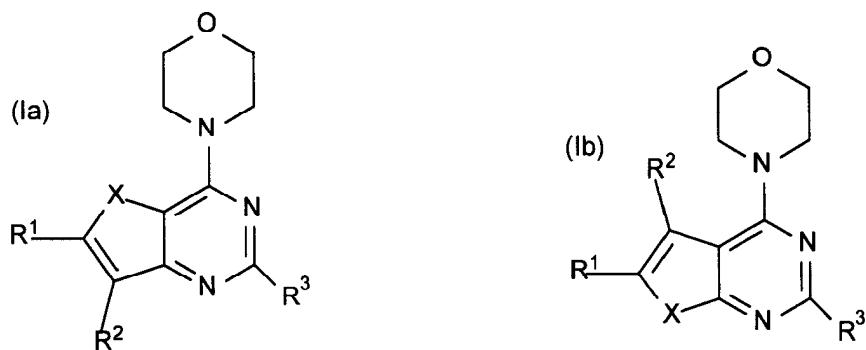
50

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условиях, что только в формуле (Ia''):

- 5 (i) R^3 является иным, чем группа индол или 3-гидроксифенил, когда X представляет собой S ;
- 10 (ii) Z является иным, чем группа, выбранная из Me , $-(alk)_q-NMe_2$ и $-alk$ -морфолино, когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой N , каждый из R' и R'' представляет собой H , R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил; и
- 15 (iii) Z является иным, чем Me , когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой $-CH-$, каждый из R' и R'' представляет собой H , R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил.

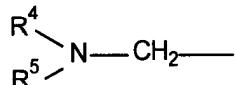
В одном аспекте в изобретении соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia) или (Ib):



30 где

X представляет собой O или S ;

R^1 представляет собой группу формулы:



R^2 представляет собой H , галогено или C_1-C_6 алкил

40 R^4 и R^5 образуют вместе с атомом N , к которому они присоединены, группу, выбранную из пиперазина, пиперидина, пирролидина, оксазолидиона, диазепана и 2,5-диазабицикло[2.2.1]-гептана, где эта группа является незамещенной или замещена $-[(alk)_q-NR]_r-S(O)_2-(alk)_q-Z$ или $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$, где Z представляет собой R^{10} или $-NR^{11}R^{12}$, либо незамещенным C_1-C_6 алкилом, гидроксил- C_1-C_6 алкилом, оксо ($=O$), $-(alk)_q-OR$, $-C(O)-C(R')_2-N(R)_2$, $-C(R)_2-C(O)-N(R)_2$, $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$, $-C(O)$ -цикликом, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)Tet$ или $-NR^{13}R^{14}$, при условии, что только в формуле (Ia), когда X представляет собой S и R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил, указанная группа является иной, чем (i)

50

пиперазин, который является незамещенным или замещен группой, выбранной из метила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NMe}_2$, $-\text{alk-OH}$, $-\text{alk-OMe}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-alk-NMe}_2$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{-alk-}$ морфолино; и (ii) пиперидин, который замещен группой, выбранной из $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NR-}(\text{alk})_q\text{-OR}$, $-\text{NMe-S}(\text{O})_2\text{-Me}$, метила, пиперидина и $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, где один из R^{13} и R^{14} представляет собой $-(\text{alk})_q\text{-OR}$;

либо один из R^4 и R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-(\text{alk})_q\text{-гетероциклик}$ или $-(\text{alk})_q\text{-OR}$, а другой представляет собой группу пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или $-(\text{alk})_q\text{-гетероциклик}$, где указанная группа пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенной или замещена $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$;

R представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который является незамещенным; каждый R' независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который является незамещенным, либо две группы R' образуют вместе с атомом C , к которому они присоединены, циклическую группу;

R^{10} представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который является незамещенным, или CF_3 ; R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, который является незамещенным, и $-(\text{alk})_q\text{-OR}$, либо R^{11} и R^{12} вместе образуют с атомом N , к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N -содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O , N и S ;

R^{13} и R^{14} каждый независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ и $-(\text{alk})_q\text{-OR}$;

Tet представляет собой группу тетрагидрофуранил или тетрагидропирианил, которая является незамещенной или замещенной;

Гетероциклик представляет собой 5- или 6-членную насыщенную N -содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O , N и S ;

Циклик представляет собой $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкильную группу;

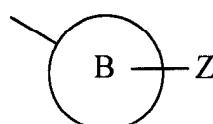
каждое q независимо равно 0 или 1;

g равно 0 или 1;

alk представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен; и

R^3 выбран из:

(a) группы приведенной ниже формулы:



где В представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила и 5-12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, q равно 1 или 2 и m равно 0, 1 или 2;

(б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной; и

(в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной и которая конденсирована с гетероарильной группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

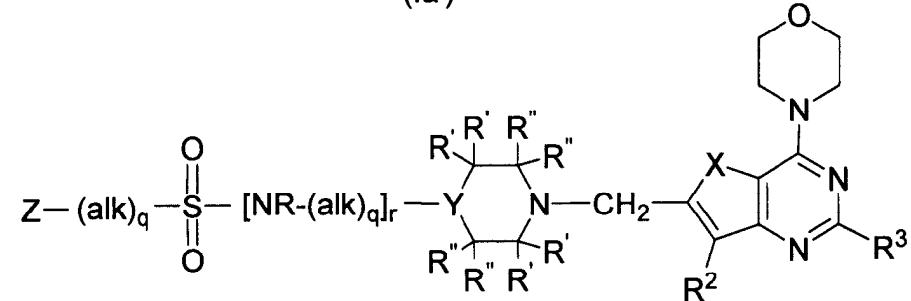
при условиях, что:

(i) когда X в формуле (Ia) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем группа индол или 3-гидроксифенил; и

(ii) когда X в формуле (Ib) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индольная группа.

В одном аспекте в изобретении соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia')

(Ia')



где

X представляет собой O или S;

Y представляет собой N или -CH-;

R² представляет собой H, галогено или C₁-C₆ алкил;

каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или гидроксил- C₁-C₆ алкил, либо две группы R' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо

(=O); или, когда Y представляет собой N, две группы R' на различных атомах углерода вместе образуют мостик $-\text{CH}_2-$;

5 каждый R" независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил, либо две группы R" на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо (=O);

Z представляет собой R¹⁰ или $-(\text{alk})_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R¹⁰ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, или CF₃;

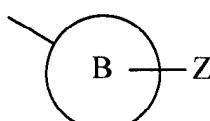
10 R¹¹ и R¹² каждый независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, который является незамещенным, и $-(\text{alk})_q-\text{OR}$, либо R¹¹ и R¹² вместе образуют с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

15 q равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

20 R³ выбран из:

(a) группы приведенной ниже формулы:



25 где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ - C₁₀ циклоалкила и 5- - 12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

30 (b) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной; и

35 (в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной и которая конденсирована с гетероарильной группой, как определено выше;

40 или его фармацевтически приемлемая соль;

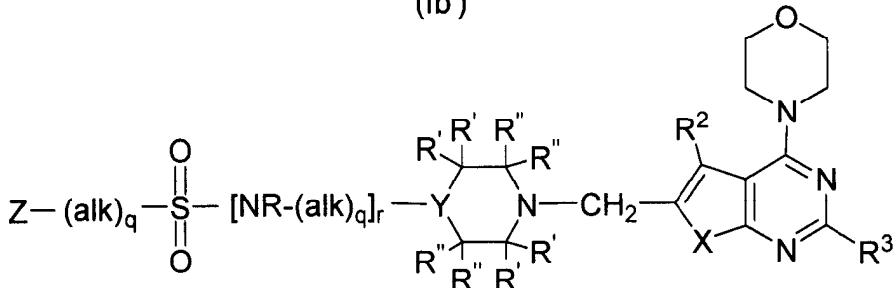
45 при условиях, что:

(i) R³ является иным, чем группа индол или 3-гидроксифенил, когда X 50 представляет собой S;

- 5 (ii) Z является иным, чем группа, выбранная из Me , $-(\text{alk})_q-\text{NMe}_2$ и $-\text{alk}$ -морфолино, когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой N , каждый из R' и R'' представляет собой H , R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил;
- 10 (iii) Z является иным, чем Me , когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой $-\text{CH}-$, каждый из R' и R'' представляет собой H , R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой индазол-4-ил.

В одном аспекте в изобретении соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ib'):

(Ib')



где

25 X представляет собой O или S ;

Y представляет собой N или $-\text{CH}-$;

20 R^2 представляет собой H , галогено или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

25 каждый R' независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, либо две группы R' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо ($=\text{O}$); или, когда Y представляет собой N , две группы R' на различных атомах углерода вместе образуют мостик $-\text{CH}_2-$;

30 каждый R'' независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, либо две группы R'' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо ($=\text{O}$);

35 Z представляет собой R^{10} или $-(\text{alk})_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

40 R^{10} представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который является незамещенным, или CF_3 ;

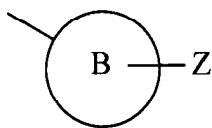
45 R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, который является незамещенным, и $-(\text{alk})_q-\text{OR}$, либо R^{11} и R^{12} вместе образуют с атомом N , к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N -содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O , N и S ;

50 q равно 0 или 1;

alk представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен; и

R^3 выбран из:

5 (а) группы приведенной ниже формулы:



5

где В представляет собой фенильное кольцо который является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂, где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ - C₁₀ циклоалкила и 5- - 12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

10

(б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной 20 или замещенной; и

20

(в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной и которая конденсирована с гетероарильной группой, как определено выше;

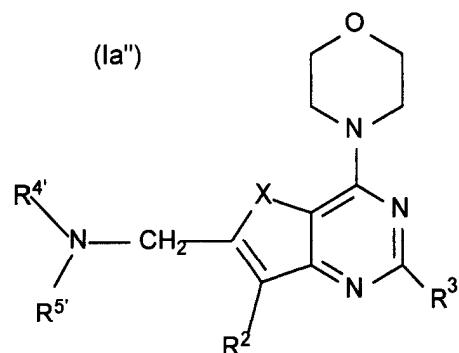
25

или его фармацевтически приемлемая соль.

30

В одном аспекте в изобретении соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia'') или (Ib''):

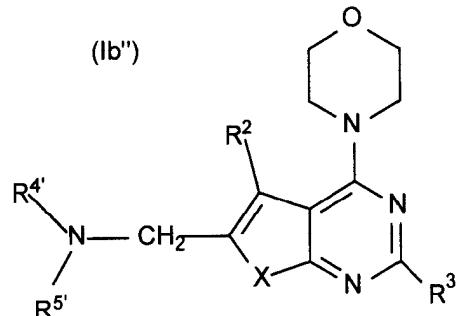
35



40

45

50



где

Х представляет собой О или S;

15 R² представляет собой H, галогено или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил, -(alk)_q-гетероциклик или -(alk)_q-OR;

20 R⁵ представляет собой группу пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или -(alk)_q-гетероциклик, где указанная группа пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенной или замещена C₁-C₆ алкилом, -(alk)_q-OR или -S(O)₂R¹⁰;

25 R представляет собой H, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным;

R¹⁰ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, или CF₃;

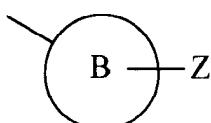
Гетероциклик представляет собой 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

30 q равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

R³ выбран из:

35 (a) группы приведенной ниже формулы:



где B представляет собой фенильное кольцо, которое является

40 незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_mR, -NRC(O)N(R)₂, CN, галогена и -NO₂,

45 где каждый R независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₃ - C₁₀ циклоалкила и 5- - 12-членной арильной или гетероарильной группы, где эта группа является незамещенной или замещенной, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

5 (б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома азота и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из О и S, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной; и

10 (в) группы, содержащей бензольное кольцо, которая является незамещенной или замещенной и которая конденсирована с гетероарильной

15 группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условиях, что:

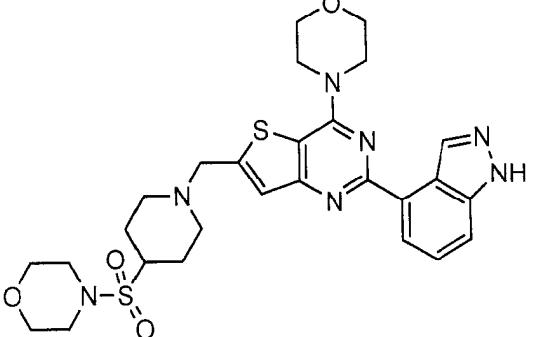
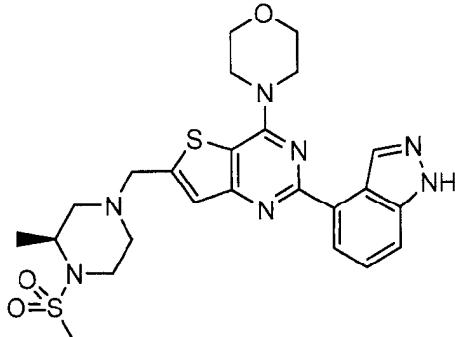
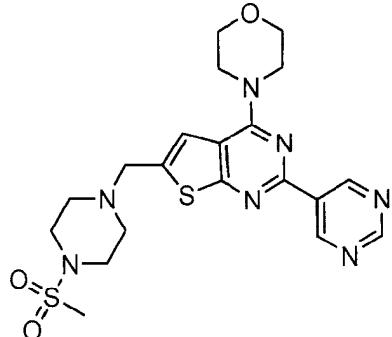
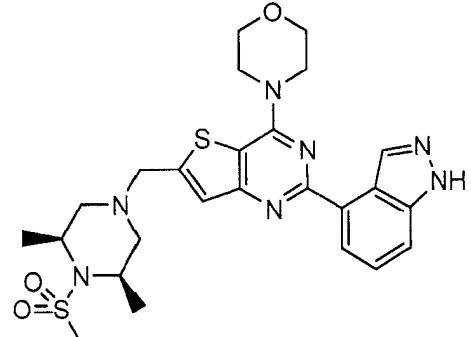
15 (i) когда X в формуле (Ia'') представляет собой S, тогда R³ является иным, чем группа индол или 3-гидроксифенил; и

20 (ii) когда X в формуле (Ib'') представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индолиновая группа.

25 Конкретные примеры соединений по изобретению включают:

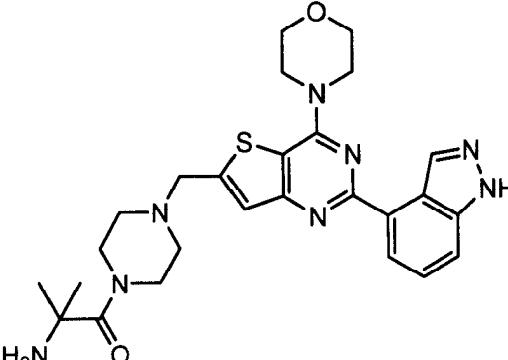
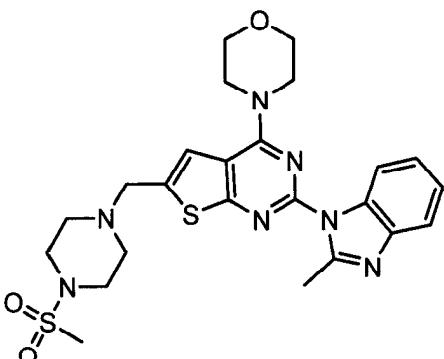
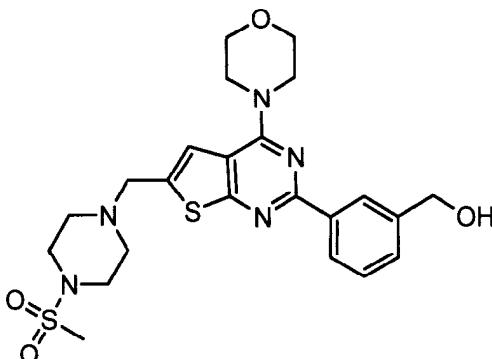
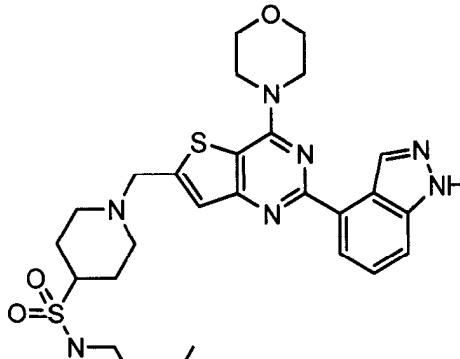
Таблица 1а

Соединение №	Структура	Название
1		(1S,4S)-2-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-5-метилсульфонил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан
2		2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пиrimидин

3		2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-(N-морфолино)сульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин
4.		2-(1H-индазол-4-ил)-6-(((3S,5R)-3-метил-4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин
5.		6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(пиrimидин-5-ил)тиено[2,3-d]пиrimидин
6.		2-(1H-индазол-4-ил)-6-(((3S,5R)-3,5-диметил-4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин

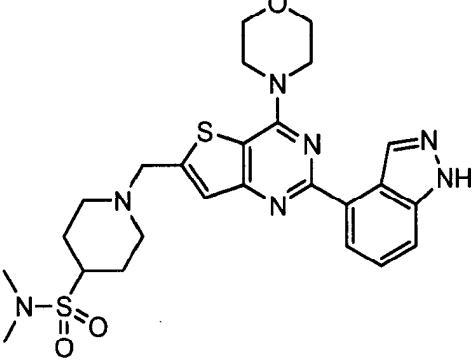
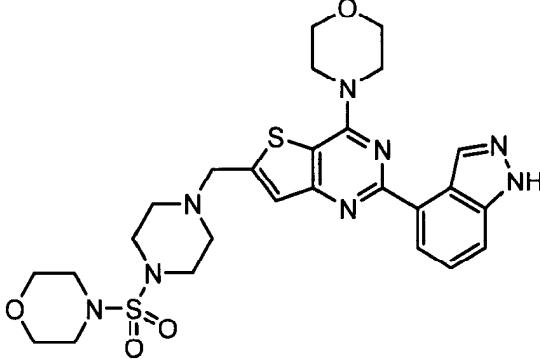
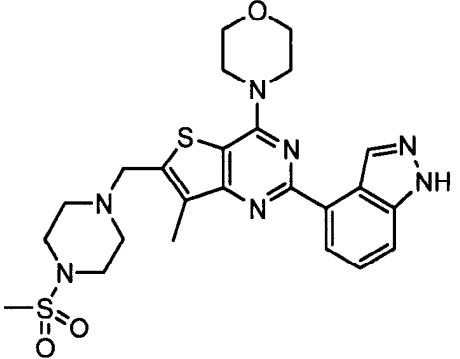
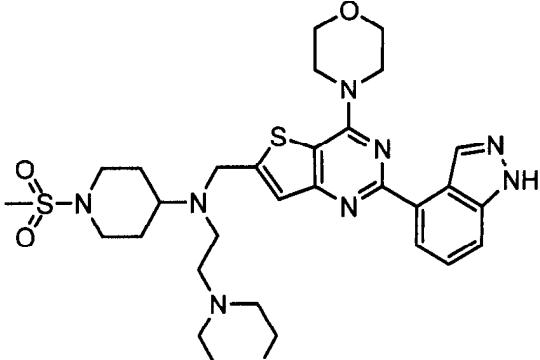
7.		6-(((2R,6S)-4- метилсульфонил-2,6- диметилпиперазин-1- ил)метил)-2-(1Н-индазол-4- ил)-4-морфолинотиено[3,2- d]пиримидин
8.		6-(((2R,6S)-4- изопропилсульфонил-2,6- диметилпиперазин-1- ил)метил)-2-(1Н-индазол-4- ил)-4-морфолинотиено[3,2- d]пиримидин
9.		6-(((2R,6S)-4- трифторометилсульфонил- 2,6-диметилпиперазин-1- ил)метил)-2-(1Н-индазол-4- ил)-4-морфолинотиено[3,2- d]пиримидин
10.		6-(((R)-4-метилсульфонил-3- метилпиперазин-1- ил)метил)-2-(1Н-индазол-4- ил)-4-морфолинотиено[3,2- d]пиримидин

5	11.		3-(6-((4- метилсульфонилпиперазин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-2- ил)бензолсульфонамид
10	12.		(4-(6-((4- метилсульфонилпиперазин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-2- ил)фенил)метанол
15	13.		3-(6-((4- метилсульфонилпиперазин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-2-ил)бензамид
20	14.		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-6-ил)метил)-4- метилсульфонилпиперазин- 2-он
25			
30			
35			
40			
45			

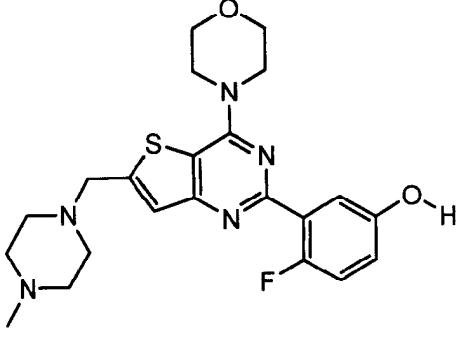
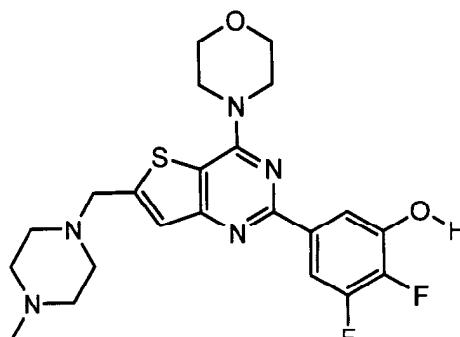
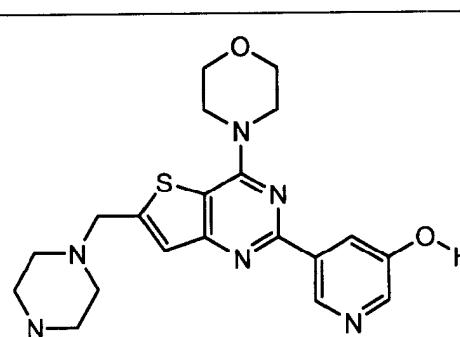
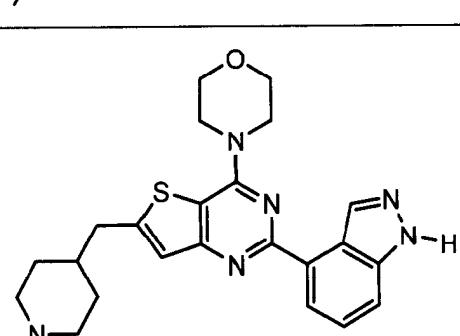
15.		1-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-6- ил)метил)пиперазин-1-ил)-2- амино-2-метилпропан-1-он
16.		2-(2-метил-1H- бензо[d]имидазол-1-ил)-6- ((4- метилсульфонилпиперазин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[2,3- d]пиримидин
17.		(3-(6-((4-метилпиперазин-1- ил)метил)-4- морфолинотиено[2,3- d]пиримидин-2- ил)фенил)метанол
18.		2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-N- метил-N- метоксиэтиламиносульфони лпиперидин-1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин

19.	<p>Chemical structure 19: 2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N,N-dimethylaminosulfonyl)phenyl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pyrimidin</p>	2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-N,N-диметиламиносульфонил)фенил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин
20.	<p>Chemical structure 20: 2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N,N-dimethylaminosulfonyl)phenyl)-7-methyl-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin</p>	2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-N,N-диметиламиносульфонил)фенил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин
21.	<p>Chemical structure 21: 2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonyl)phenyl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pyrimidin</p>	2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонил)фенил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин
22.	<p>Chemical structure 22: 2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N-methylaminosulfonyl)phenyl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin</p>	2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-N-метиламиносульфонил)фенил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин

23.		2-(1Н-индазол-4-ил)-7- метил-6-((4- (метилсульфонил)пиперидин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин
24.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N- 4- метилпиперазиносульфонил пиперидин-1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин
25.		2-(1Н-имидазол-1-ил)-6-((4- метилсульфонилпиперазин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин
26.		2-(1Н-бензо[d]имидазол-1- ил)-6-((4- метилсульфонилпиперазин- 1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин

27.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4- N,N- диметиламиносульфонилпип еридин-1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин
28.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4- N- морфолиносульфонилпипер азин-1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин
29.		2-(1Н-индазол-4-ил)-7- метил-6-((4- (метилсульфонил)пиперазин -1-ил)метил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин
30.		N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиридин-6-ил)метил)-1- метилсульфонил-N-(2- морфолиноэтил)пиперидин- 4-амин

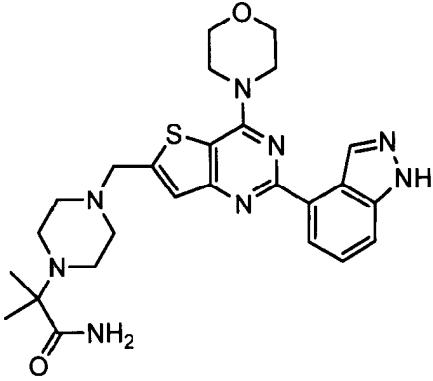
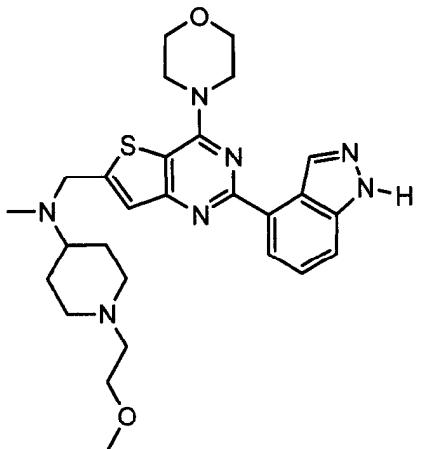
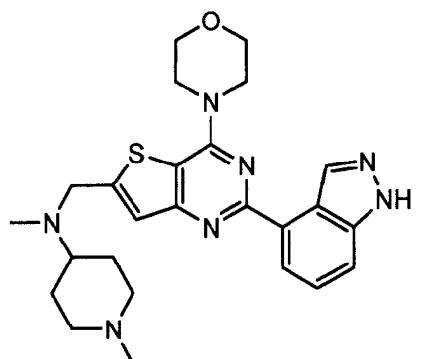
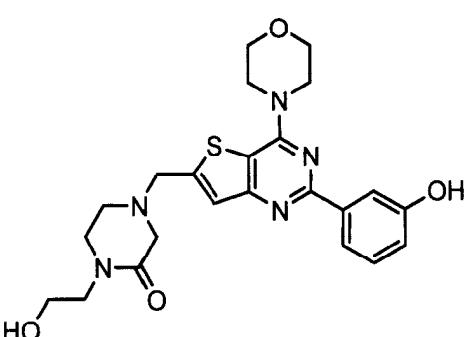
31.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-2-ил-пиразол-2-ил-пиридин-2-ил
32.		(1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пирролидин-2-ил)-N-метилсульфонилметанамин
33.		2-хлор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенол
34.		N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-1-метилсульфонилпиперидин-4-амин

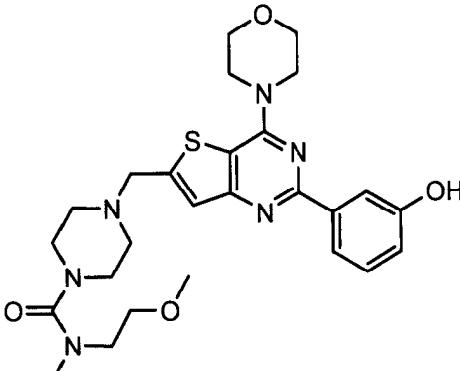
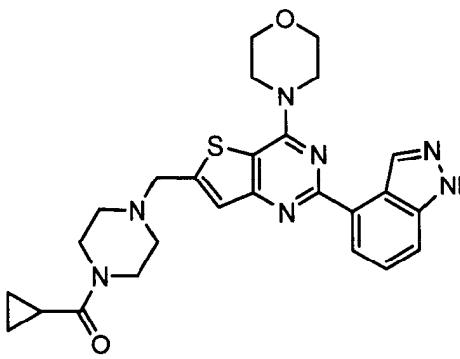
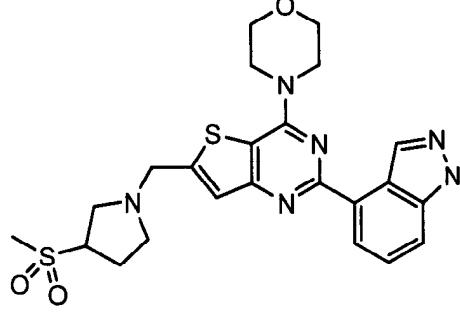
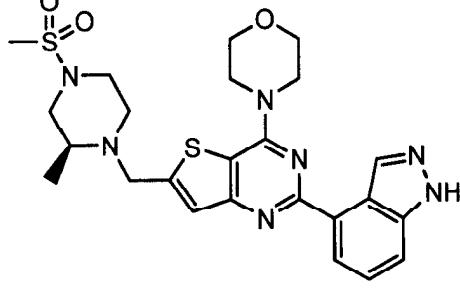
35.		4-фтор-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-2-ил)фенол
36.		2,3-дифтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-2-ил)фенол
37.		5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-2-ил)пиридин-3-ол
38.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин

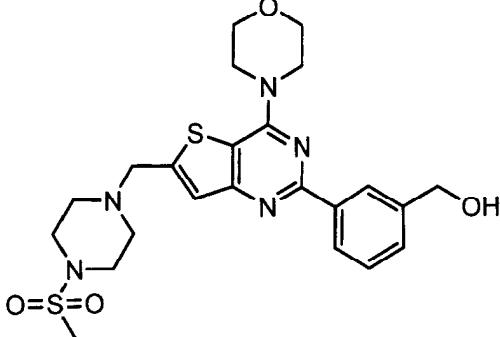
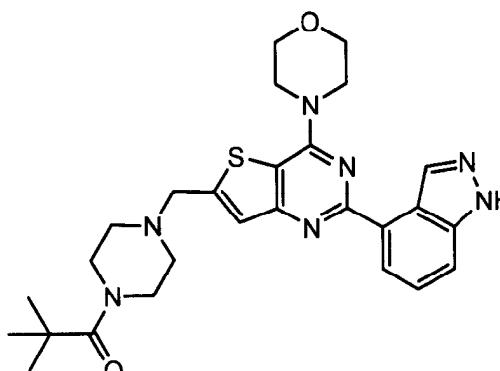
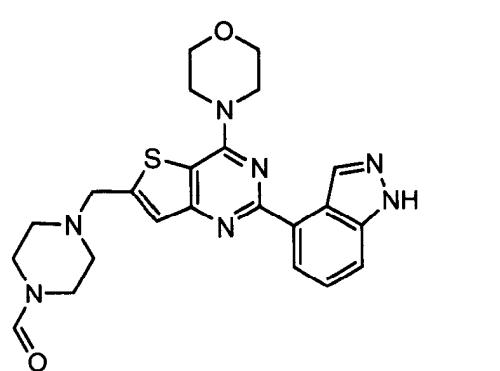
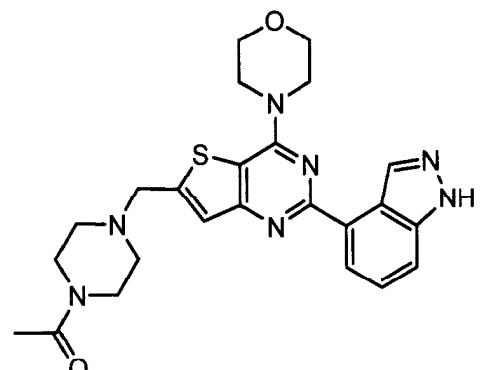
39.		6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин
40.		1-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)этанол
41.		(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)фенил)метанол
42.		N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)-тетрагидро-N-метил-2Н-сульфонилпиран-4-амин

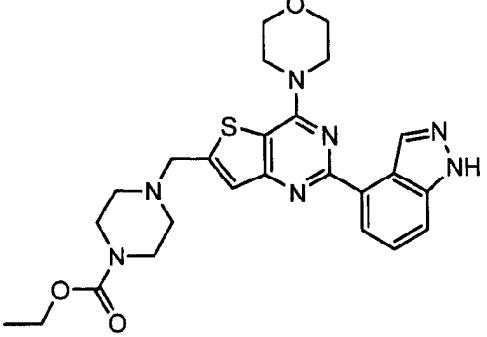
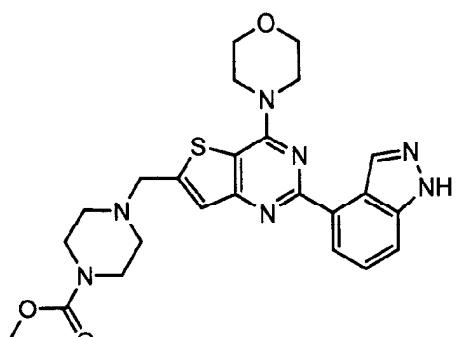
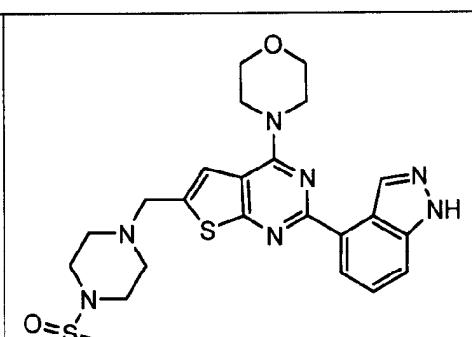
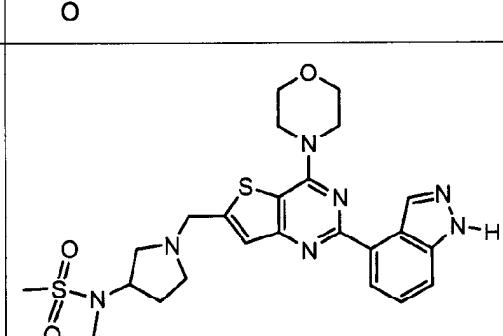
45

50

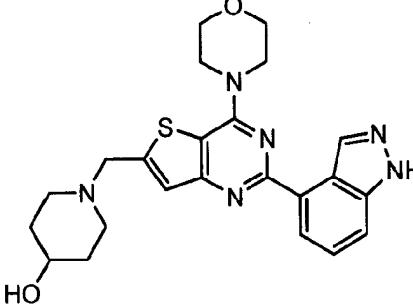
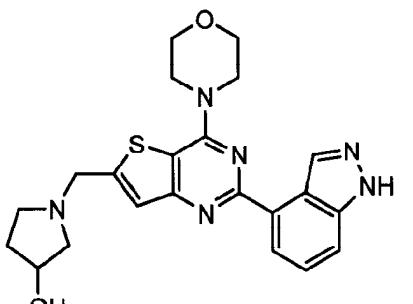
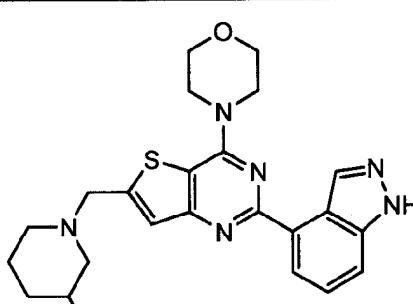
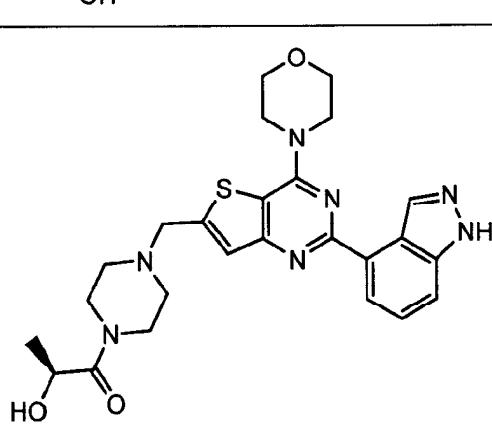
43.		2-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-6-ил)метил)пиразин-1-ил)-2- метилпропанамид
44.		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-6-ил)метил)-1- (2-метоксиэтил)-N- метилпиперидин-4-амин
45.		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-6-ил)метил)- N,1-диметилпиперидин-4- амин
46.		1-(2-гидроксиэтил)-4-((2-(3- гидроксифенил)-4- морфолинотиено[3,2- d]пиримидин-6- ил)метил)пиразин-2-он

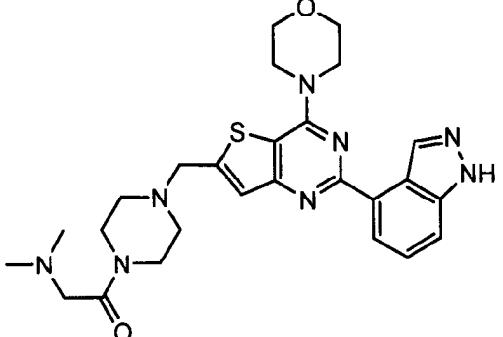
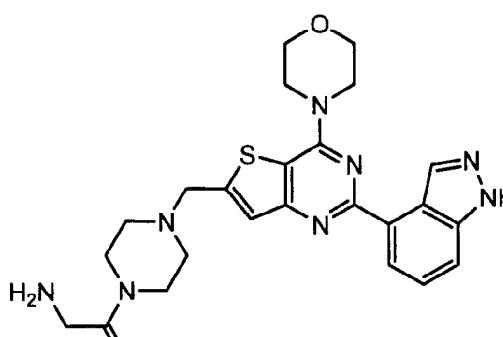
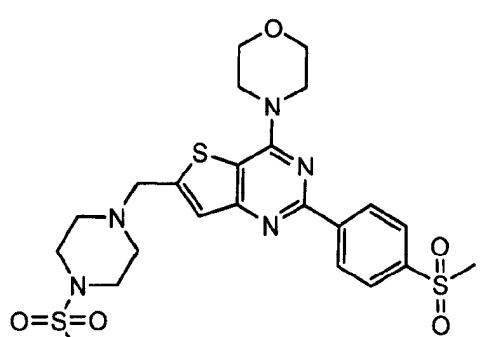
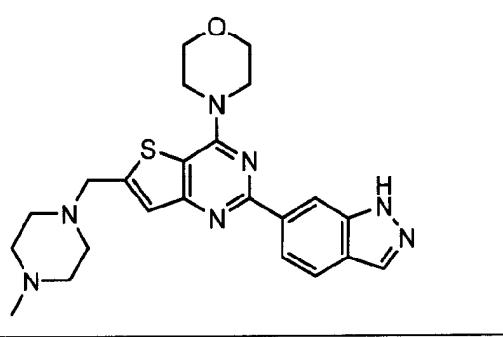
47.		4-((2-(3-гидроксифенил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид
48.		(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанон
49.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин
50.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(((S)-2-метил-4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин

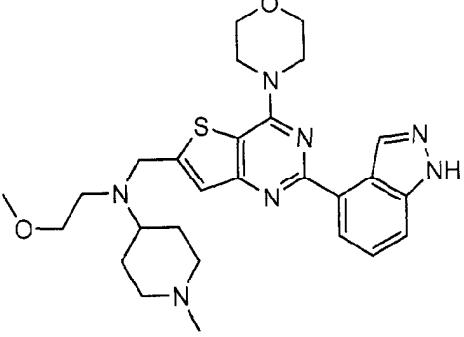
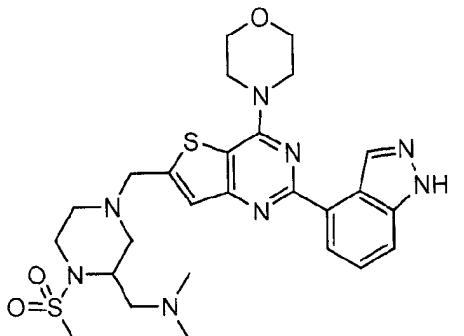
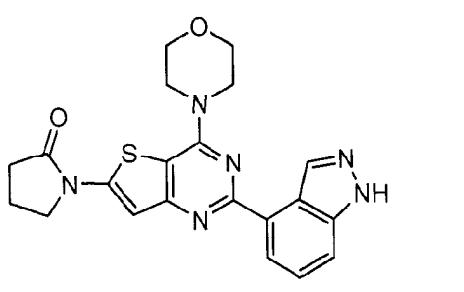
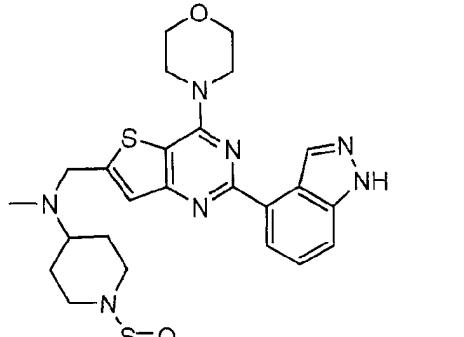
51.		(3-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenylmethanol
52.		1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-one
53.		4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)carbaldегид
54.		1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)ethanone

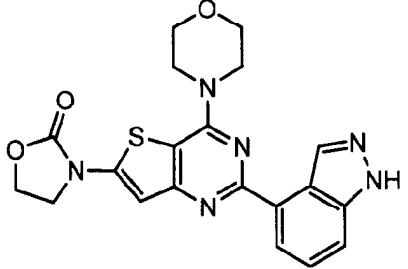
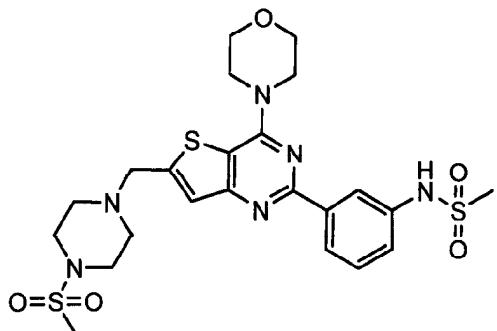
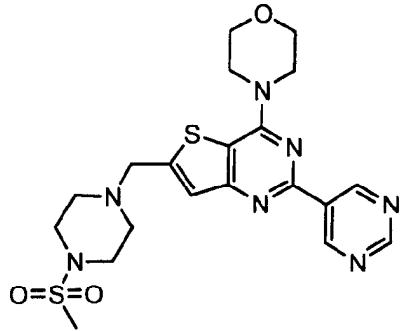
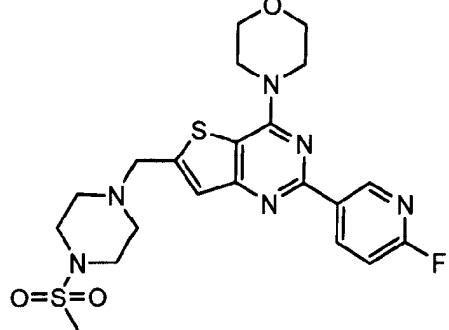
55.		этил 4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
56.		метил 4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
57.		2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин
58.		1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-метил-N-метилсульфонилпирролидин-3-амин

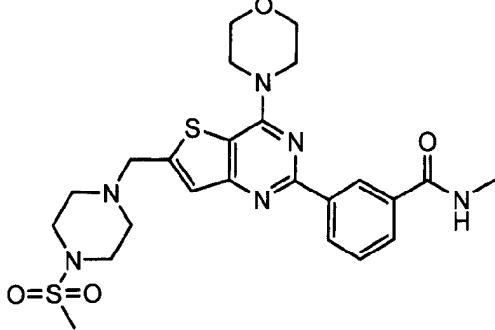
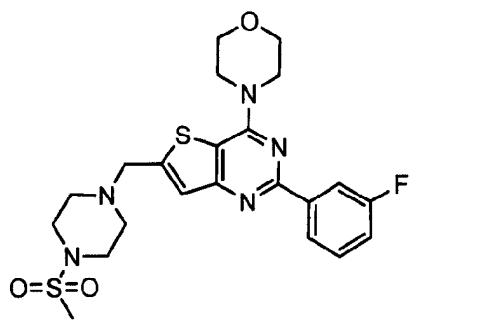
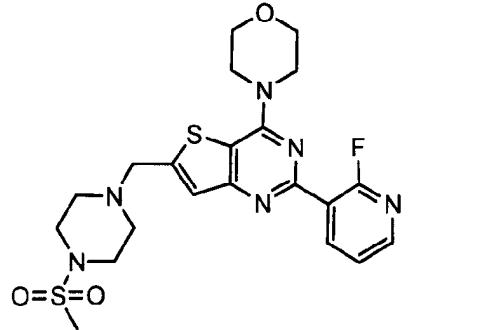
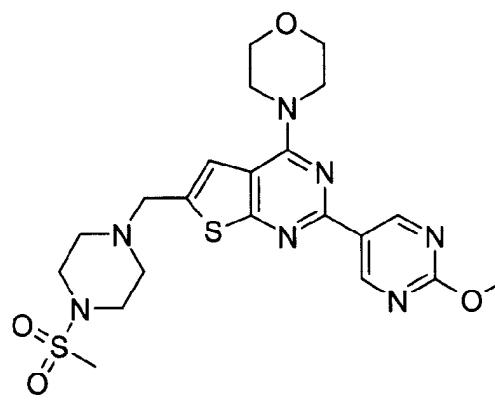
59.		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-N-метил(1-метилсульфонилпирролидин-2-ил)метанамин
60.		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-N-метил(1-метилсульфонилпирролидин)-3-амин
61.		1-((1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-2-он
62.		6-((4-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин

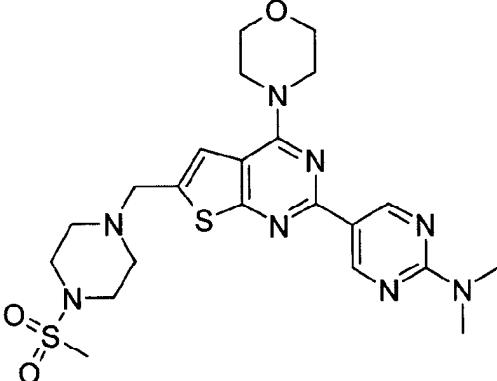
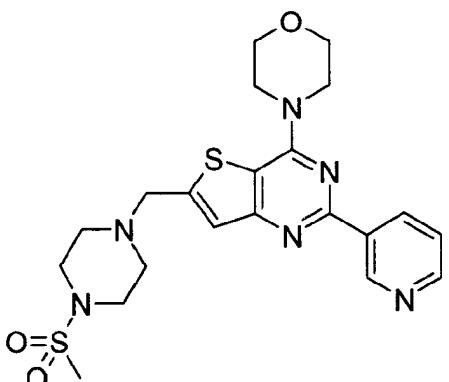
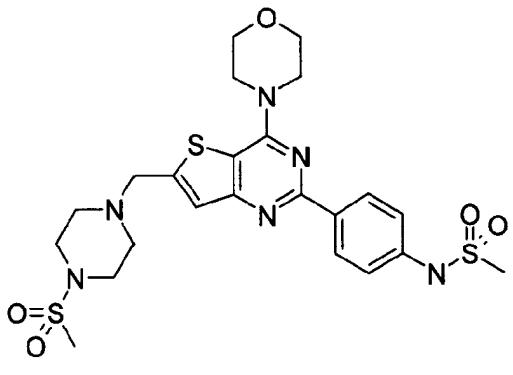
5	63.		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ол
10	64.		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пирролидин-3-ол
15	65.		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-3-ол
20	66.		(S)-1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он
25			
30			
35			
40			

5	67.		1-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон
10	68.		1-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминоэтанон
15	69.		6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин
20	70.		2-(1H-индазол-6-ил)-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин

71.		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-1-метилпиперидин-4-амин
72.		(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-1-метилсульфонилпиперазин-2-ил)-N,N-диметилметанамин
73.		1-(2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-он
74.		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-N-1-метилсульфонилпиперидин-4-амин

75.		3-(2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиrimидин-6-ил)оксазолидин-2-он
76.		3-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиrimидин-2-ил)бензолметилсульфониламин
77.		6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(пиrimидин-5-ил)тиено[3,2-д]пиrimидин
78.		2-(6-фторпиридин-3-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиrimидин

79.		N-метил-3-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил)бензамид
80.		2-(3-фторфенил)-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин
81.		2-(2-фторпиридин-3-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин
82.		6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-2-(2-метоксипиrimидин-5-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин

83.		{5-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пиримидин-2-ил]-пиримидин-2-ил}диметиламин
84.		6-(4-Метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-пиридин-3-ил-тиено[3,2-д]пиримидин
85.		N-[4-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-д]пиримидин-2-ил]фенил]метансульфонамид

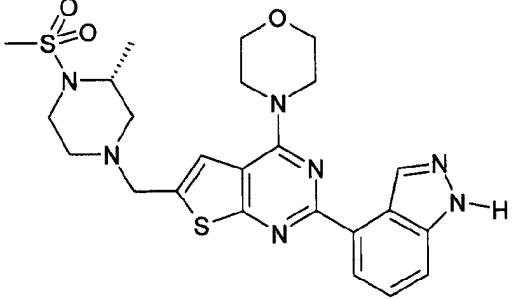
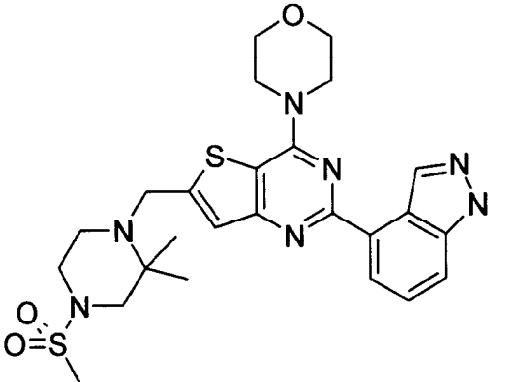
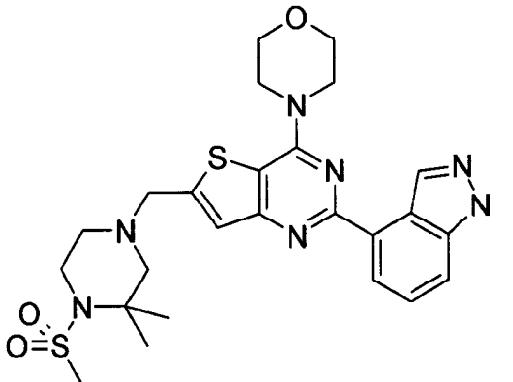
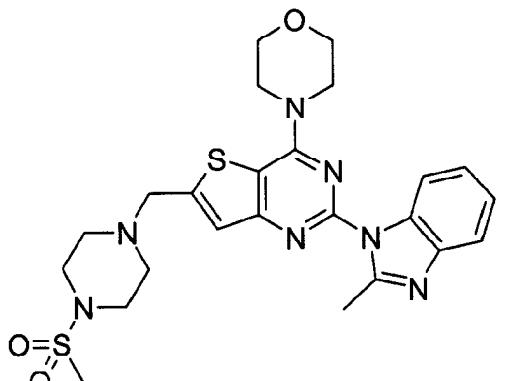
86.		N-{4-[6-(4-Метансульфонил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-фенил}-ацетамид
87.		6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-пиридин-3-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин
88.		6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-2-(2-метилимидазол-1-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин
89.		3-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-хинолин

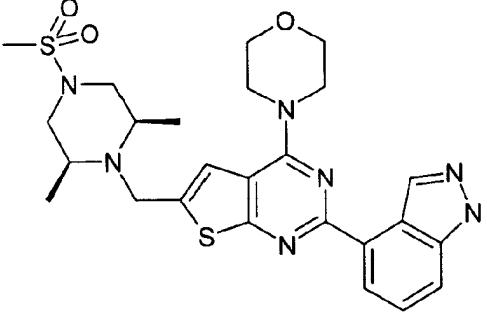
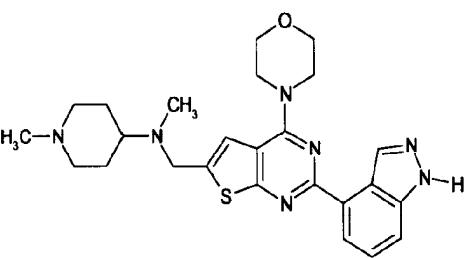
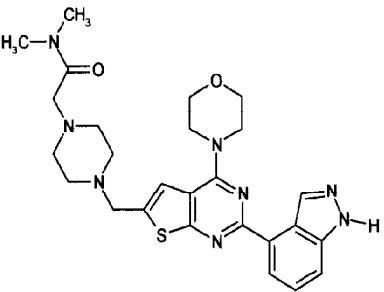
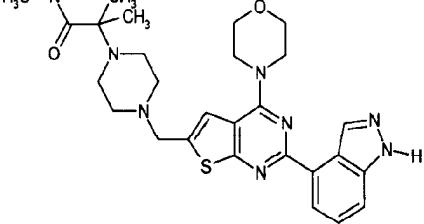
90.		4-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-д]пиримидин-2-ил]-изохинолин
91.		1-[3-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пиримидин-2-ил]-фенил]-этанон
92.		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-д]пиримидин
93.		1-[3-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пиримидин-2-ил]-фенил]-этанол

94.		4-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пиrimидин-2-ил]-изохинолин
95.		3-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пиrimидин-2-ил]-хинолин
96.		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-((S)-4-метансульфонил-3-метил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пиrimидин
97.		2-(1Н-Индазол-4-ил)-4-морфолин-4-ил-6-[4-(пропан-2-сульфонил)-пиперазин-1-илметил]-тиено[2,3-д]пиrimидин

45

50

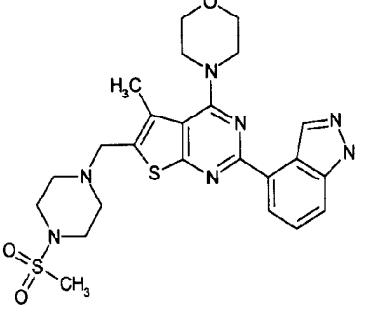
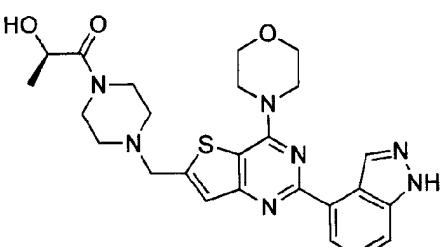
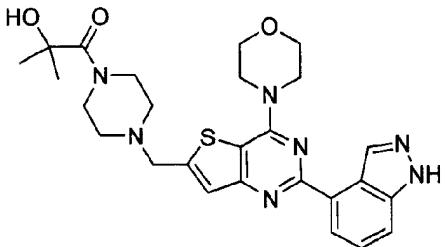
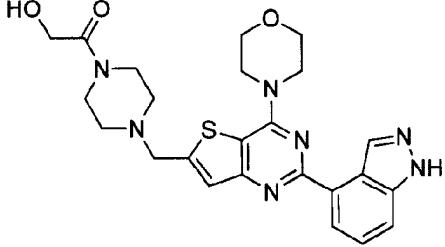
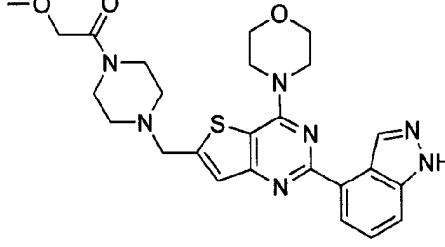
98.		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-((R)-4-метансульфонил-3-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин
99.		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-((4-метансульфонил-2,2-диметилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин
100.		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-((4-метансульфонил-3,3-диметилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин
101.		6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-2-(2-метилбензоимидазол-1-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин

102.		2-(1H-Индол-4-ил)-6-((2S,6R)-4-метансульфонил-2,6-диметилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин
103		[2-(1H-Индол-4-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-метил-(1-метилпиперидин-4-ил)-амин
104		2-{4-[2-(1H-Индол-4-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-пиперазин-1-ил}-N,N-диметилацетамид
105		2-{4-[2-(1H-Индол-4-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-пиперазин-1-ил}-N-метилизобутирамид

40

45

50

106		2-(1H-Индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил)пиперазин-1-илметил)-5-метил-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин
107		(R)-1-(4-((2-(1H-индаZол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он
108		1-(4-((2-(1H-индаZол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он
109		1-(4-((2-(1H-индаZол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанон
110		1-(4-((2-(1H-индаZол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанон

5	111		(4-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон
10	112		(4-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(1-аминоциклогексил)метанон
15	113		(<i>S</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он
20	114		(<i>R</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он
25	115		1-(4-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этанон

5	116		(S)-1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он
10	117		(R)-1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он
15	118		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он
20	119		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанон
25	120		1-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанон

5	121		(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон
10	122		1-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-амино-2-метилпропан-1-он
15	123		(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(1-аминоциклогексипропил)метанон
20	124		1-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминоэтанон
25	125		(S)-1-(4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он

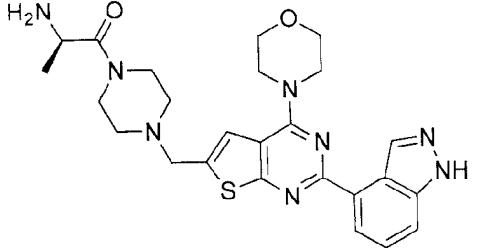
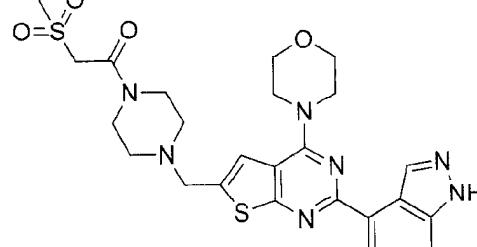
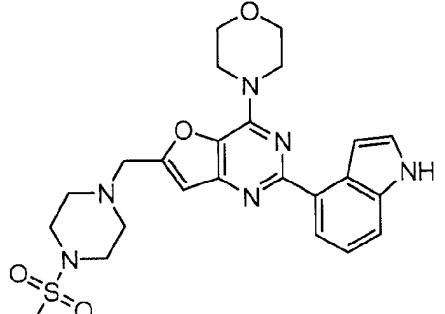
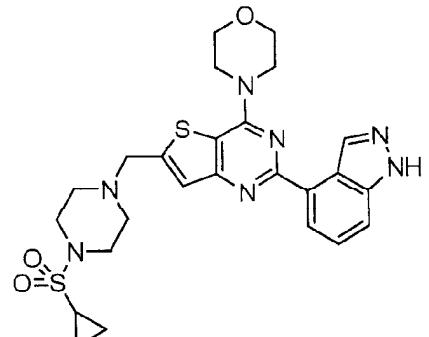
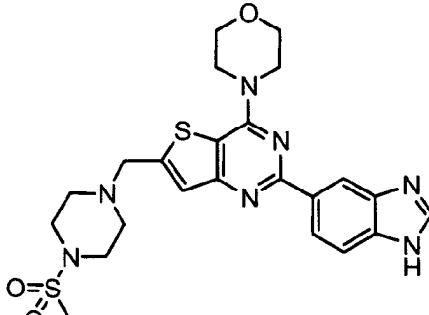
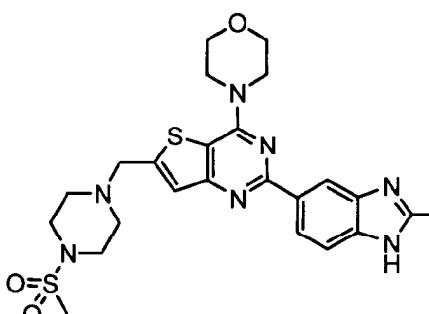
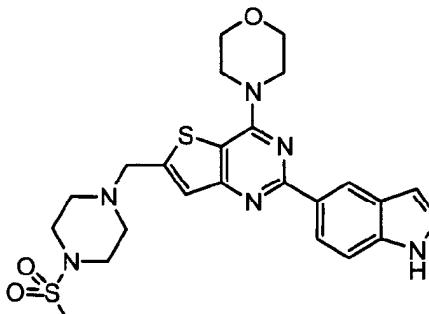
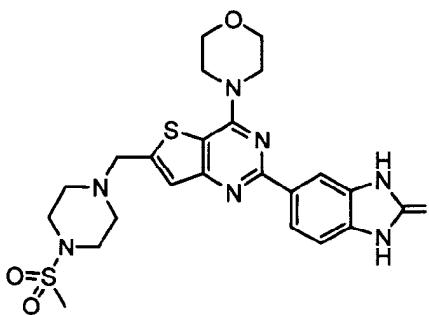
126		(<i>R</i>)-1-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он
127		1-((2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этанон

Таблица 16

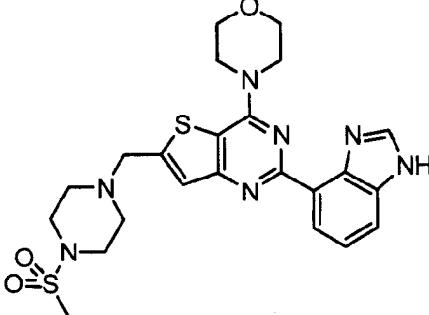
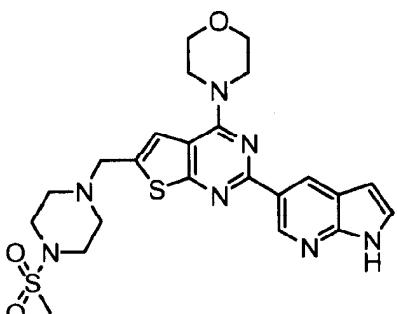
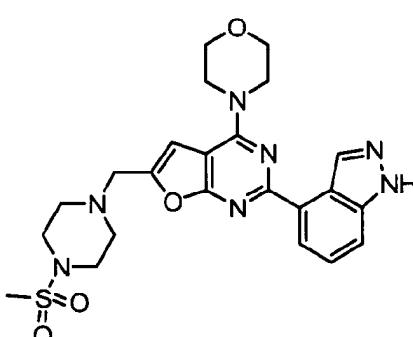
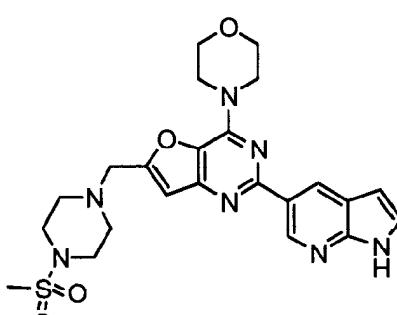
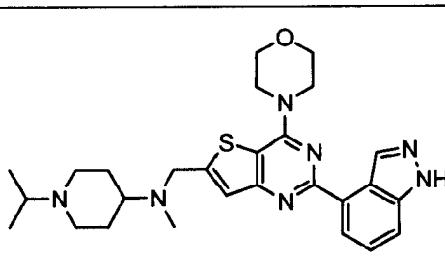
Соединение №	Структура	Название
128		2-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-6-((4-метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2- <i>d</i>]пиримидин
129		2-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-6-((4-циклогексилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин

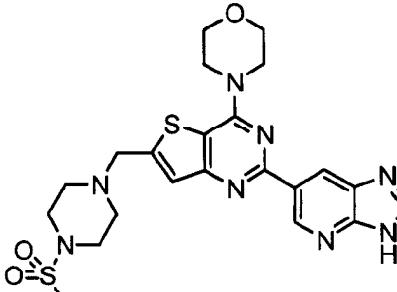
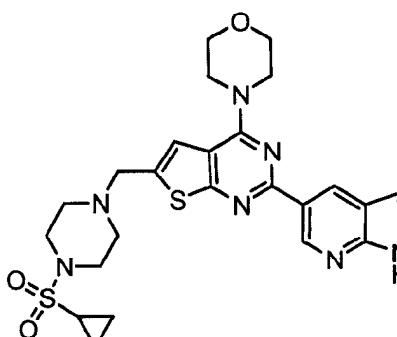
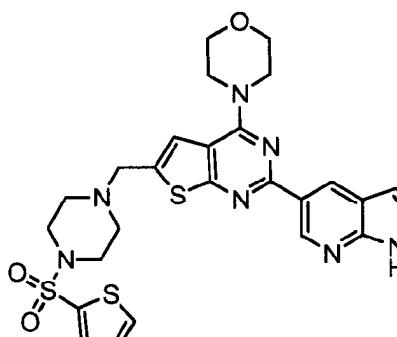
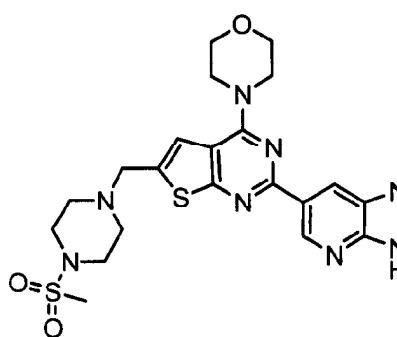
5	130		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-N-метилпиперидин-4-амин
10	131		(S)-1-((2-(1H-индазол-4-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он
15	132		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-N,1-диметилпиперидин-4-амин
20	133		6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)тиено[3,2-д]пиримидин
25	134		(S)-1-((S)-4-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пиримидин-6-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он

135		2-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-6-((4-метилпіперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пірімідин
136		2-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-6-((4-метилсульфонилпіперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пірімідин
137		2-(1H-індазол-5-ил)-6-((4-метилсульфонилпіперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пірімідин
138		5-(6-((4-метилсульфонилпіперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пірімідин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

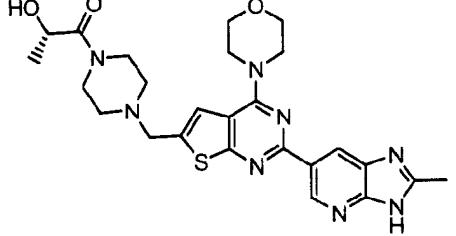
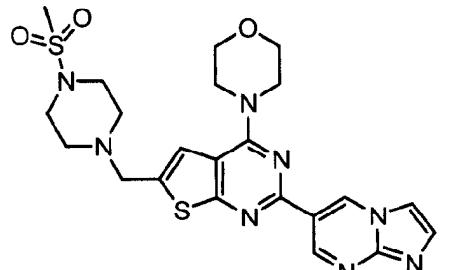
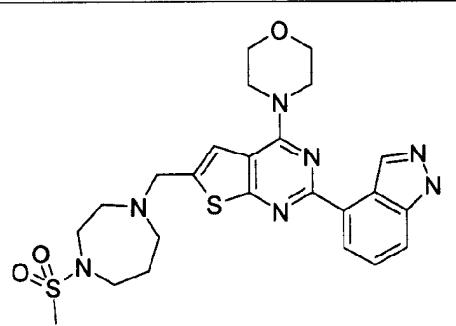
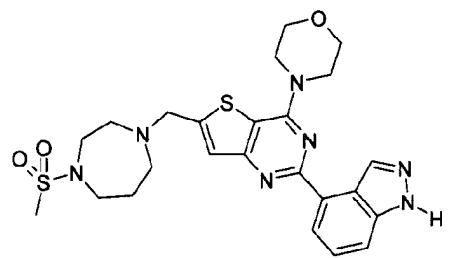
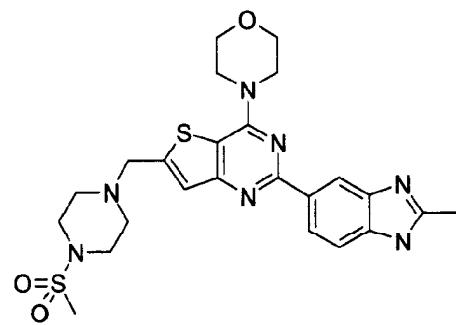
45

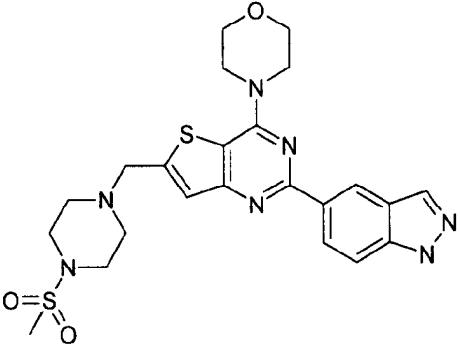
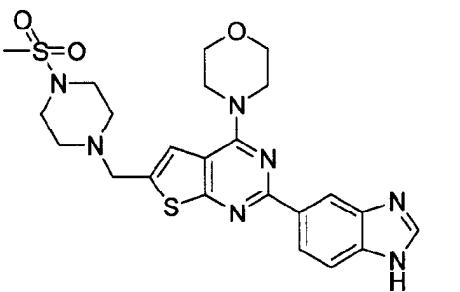
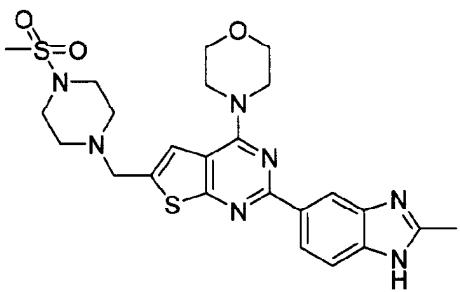
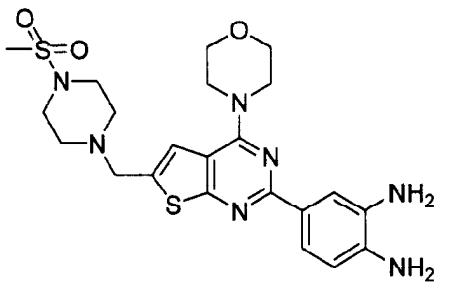
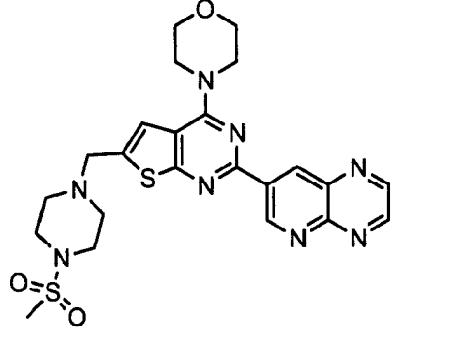
50

139		2-(1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин)1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин
140		6-((4-метилсульфонилпиперазин)1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин)5-ил)тиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин
141		2-(1H-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[2,3- <i>d</i>]пиримидин
142		6-((4-метилсульфонилпиперазин)1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин)5-ил)фуро[3,2- <i>d</i>]пиримидин
143		N-((2-(1H-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)метил)-1-изопропил- <i>N</i> -метилпиперидин-4-амин

144		6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
145		6-((4-isopropylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin
146		6-((4-(2-thienyl)sulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin
147		6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

5	148		(S)-2-гидрокси-1-((4-((7-метил-4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-5-ил)тиено[3,2- d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин- 1-ил)пропан-1-он
10	149		(S)-2-гидрокси-1-((4-((4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-5-ил)тиено[3,2- d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1- он
15	150		(S)-2-гидрокси-1-((4-((7-метил-4-морфолино-2-(хинолин-3- ил)тиено[3,2-d]пиrimидин-6- ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
20	151		(S)-2-гидрокси-1-((4-((4-морфолино-2-(хинолин-3- ил)тиено[3,2- d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин- 1-ил)пропан-1-он
25	152		2-метил-6-((4- метилсульфонилпиперазин-1- ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3- d]пиrimидин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5- b]пиридин
30			
35			
40			
45			
50			

5	153		(S)-2-гидрокси-1-(4-((2-(2-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-4-морфолинотиено[2,3-д]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
10	154		6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-д]пиrimидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиrimидин
15	155		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-д]пиrimидин
20	156		2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-д]пиrimидин
25	157		6-(4-Метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-2-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-д]пиrimидин
30			
35			
40			
45			

158		2-(1Н-Индазол-5-ил)-6-(4-метансульфонил-пiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин
159		2-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-6-(4-(метилсульфонил)пiperазин-1-илметил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин
160		2-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-6-(4-(метилсульфонил)пiperазин-1-илметил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин
161		4-(6-(4-(метилсульфонил)пiperазин-1-илметил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-2-ил)бензол-1,2-диамин
162		4-(6-(4-(метилсульфонил)пiperазин-1-илметил)-2-(пиридо[2,3-b]пиразин-7-илтиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)морфолин

5	163		5-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-3-амин
10	164		6-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-3-амин
15	165		4-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(1Н-пиразоло[3,4- b]пиридин-5-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил)морфолин
20	166		4-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(1Н-пиразоло[3,4- c]пиридин-4-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил)морфолин
25	167		4-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(5,6,7,8- тетрагидрохинолин-3-ил)тиено[2,3- d]пиримидин-4-ил)морфолин
30			
35			
40			
45			

5	168		N,1-диметил-N-((4-морфолино-2-(хинолин-3-ил)тиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперидин-4-амин
10	169		(S)-2-гидрокси-1-((4-((7-метил-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-6-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы Ia и Ib по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры, и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Подразумевают, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, включая, но не ограничиваясь ими, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы Ia и Ib включает двойную связь или конденсированное кольцо, цис- и транс-формы, а также их смеси охвачены объемом изобретения. Как отдельные позиционные изомеры, так и смесь позиционных изомеров также находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В структурах, представленных здесь, где стереохимия какого-либо конкретного хирального атома не указана, тогда все стереоизомеры рассмотрены и включены как соединения по изобретению. Где стереохимия указана сплошным клином или пунктирной линией, которые представляют конкретную конфигурацию, тогда указан и определен именно этот стереоизомер.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное, и

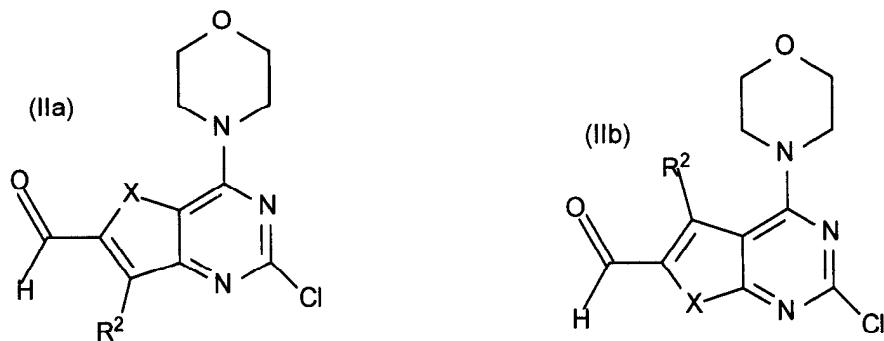
подразумеваю, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Соединения по настоящему изобретению могут также существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охвачены объемом изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам различных энергий, которые взаимно превращаются за счет низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протона, как, например, кето-енольные и имин-энаминные изомеризации. Таутомеры валентности включают взаимные превращения за счет перегруппировки некоторых из связывающих электронов.

Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, меченные изотопами, которые идентичны вышеописанным за исключением того факта, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Все изотопы какого-либо конкретного атома или элемента, которые указаны, рассмотрены в пределах объема соединений по изобретению и их применений. Примерные изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Некоторые соединения по настоящему изобретению, меченные изотопами (например, меченные ^3H и ^{14}C), полезны в анализах тканевого распределения соединения и/или субстрата. Меченные тритием (^3H) и углеродом-14 (^{14}C) изотопы полезны в связи с легкостью их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличенного времени полужизни *in vivo* или сниженных потребностей дозировки) и, следовательно, могут быть предпочтительны при некоторых обстоятельствах. Изотопы, испускающие позитроны, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , полезны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецептора субстратом. Соединения по настоящему изобретению, меченные изотопами, могут быть, как правило, получены, следуя методикам, аналогичным раскрытым в Схемах и/или в Примерах здесь ниже, путем замещения реагента, меченного изотопом, реагентом, не меченым изотопом.

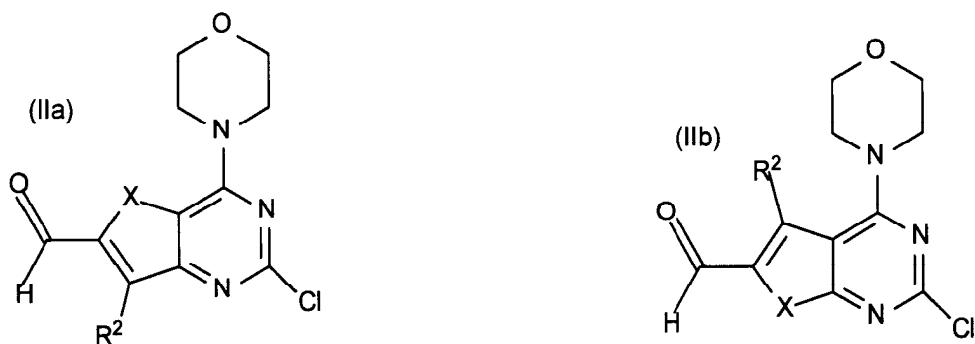
Соединения по изобретению могут существовать в форме геометрических изомеров или таутомеров в зависимости от видов групп заместителей, и их изомеры в разделенных формах или смесях можно использовать в настоящем изобретении. Где соединения имеют асимметрические атомы углерода, оптические изомерные формы могут существовать на таких атомах углерода. Все смеси и изолированные формы этих оптических изомеров можно использовать в настоящем изобретении.

В пригодной стратегии синтеза для получения соединений по изобретению, как определено выше, используют предшественник карбоксальдегид формулы (IIa) или (IIb):



25 где X и R^2 являются такими, как определено выше. Начиная с этого предшественника синтез включает проведение в любом порядке опосредованной палладием (типа Сузуки) реакции кросс-сочетания и восстановительного аминирования. Этот способ включает:

30 (a) обработку соединения формулы (IIa) или (IIb):



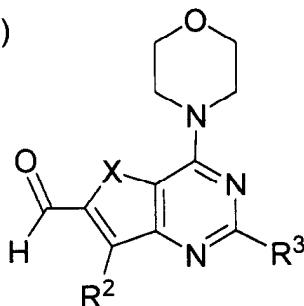
45 где X и R^2 являются такими, как определено выше, бороновой кислотой или ее эфиром формулы $R^3B(OR^{15})_2$, в которой R^3 является таким, как определено выше, и каждый R^{15} представляет собой H или C_1-C_6 алкил, либо две группы OR^{15} образуют вместе с атомом бора, к которому они присоединены, сложноэфирную

50

пинаколятоборонатную группу, в присутствии катализатора Pd; и обработку полученного в результате соединения формулы (IIIa) или (IIIb):

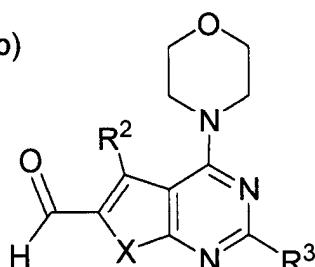
5

(IIIa)



10

(IIIb)



15

где X, R² и R³ являются такими, как определено выше, амином формулы NHR⁴R⁵, в котором R⁴ и R⁵ являются такими, как определено выше, в присутствии подходящего восстанавливающего агента; либо

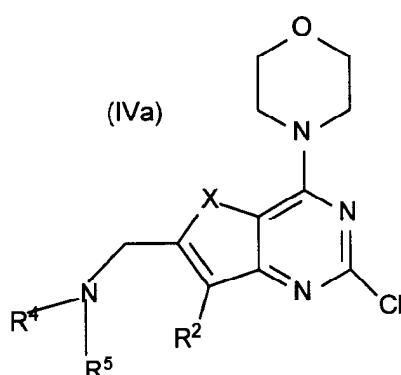
20

(б) обработку соединения формулы (IIa) или (IIb), как определено выше, амином формулы NHR⁴R⁵, где R⁴ и R⁵ являются такими, как определено выше, в присутствии подходящего восстанавливающего агента; и обработку полученного в результате соединения формулы (IVa) или (IVb):

25

30

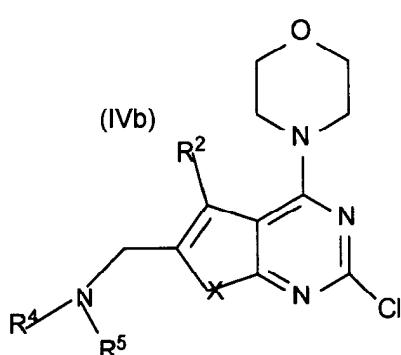
(IVa)



35

40

(IVb)



45

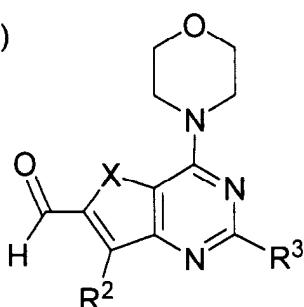
50

где X, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как определено выше, бороновой кислотой или ее эфиром формулы R³B(OR¹⁵)₂, в которой R³ является таким, как определено выше, и каждый R¹⁵ представляет собой H или C₁-C₆ алкил, либо две

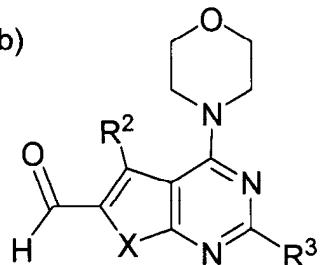
группы OR^{15} образуют вместе с атомом бора, к которому они присоединены, сложноэфирную пинаколятоборонатную группу, в присутствии катализатора Pd.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ получения соединения по изобретению, как определено выше, при котором обрабатывают соединение формулы (IIIa) или (IIIb):

(IIIa)



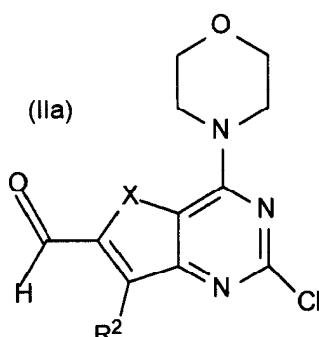
(IIIb)



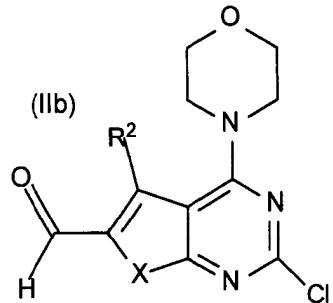
где X, R² и R³ являются такими, как определено выше, амином формулы NHR^4R^5 , в которой R⁴ и R⁵ являются такими, как определено выше, в присутствии подходящего восстанавливающего агента.

Этот способ может дополнительно включать получение соединения формулы (IIIa) или (IIIb) путем обработки соединения формулы (IIa) или (IIb):

(IIa)



(IIb)



где X и R² являются такими, как определено выше, бороновой кислотой или ее эфиром формулы $R^3B(OR^{15})_2$, в которой R³ является таким, как определено выше, и каждый R¹⁵ представляет собой H или C₁-C₆ алкил, либо две группы OR¹⁵ образуют вместе с атомом бора, к которому они присоединены, сложноэфирную пинаколятоборонатную группу, в присутствии катализатора Pd.

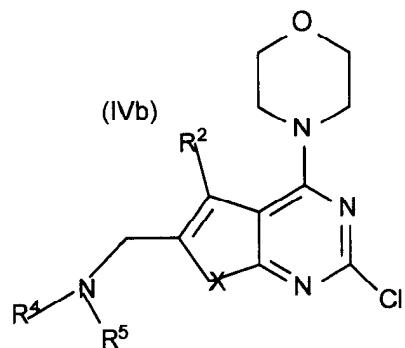
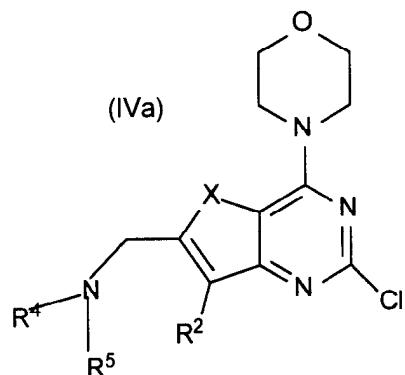
Далее в изобретении предложен способ получения соединения по изобретению, как определено выше, при котором обрабатывают соединение формулы (IVa) или (IVb):

5

10

15

20



25

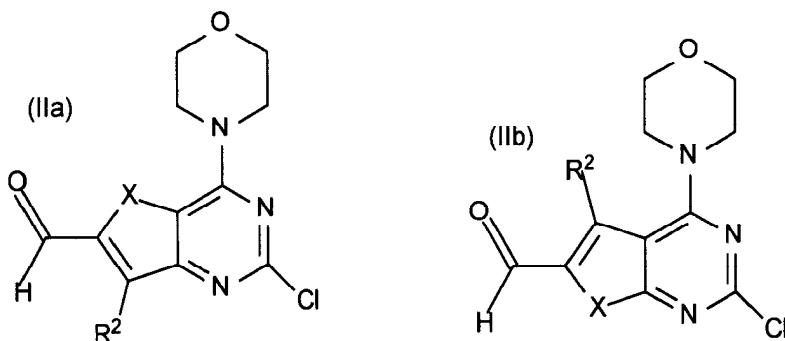
где X , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как определено выше, бороновой кислотой или ее эфиром формулы $R^3B(OR^{15})_2$, в которой R^3 является таким, как определено выше, и каждый R^{15} представляет собой H или C_1-C_6 алкил, либо две группы OR^{15} образуют вместе с атомом бора, к которому они присоединены, сложноэфирную пинаколоатоборонатную группу, в присутствии катализатора Pd .

30

Этот способ может дополнительно включать получение соединения формулы (IVa) или (IVb) путем обработки соединения формулы (IIa) или (IIb):

35

40



45

где X и R^2 являются такими, как определено выше, амином формулы NHR^4R^5 , в которой R^4 и R^5 являются такими, как определено выше, в присутствии подходящего восстановляющего агента.

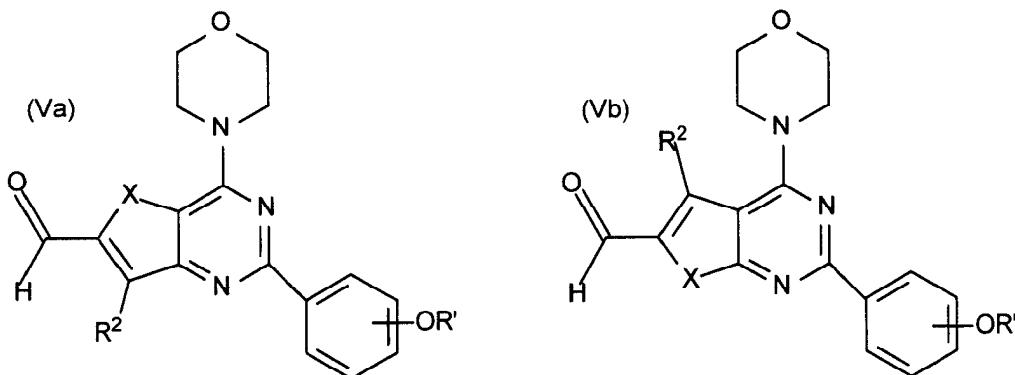
50

Как стадия аминирования, так и стадия Pd -опосредованного кросс-сочетания имеет место в общепринятых условиях. Палладиевый катализатор

может представлять собой любой катализатор, типично используемый для реакций кросс-сочетания типа Сузуки, такой как $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Восстановливающий агент типично представляет собой борогидрид, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 или NaCNBH_4 , в частности, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), в которых R^3 представляет собой 3- или 4-гидроксифенильную группу, могут быть получены способом, при котором:

10 (a) обрабатывают соединение формулы (Va) или (Vb):



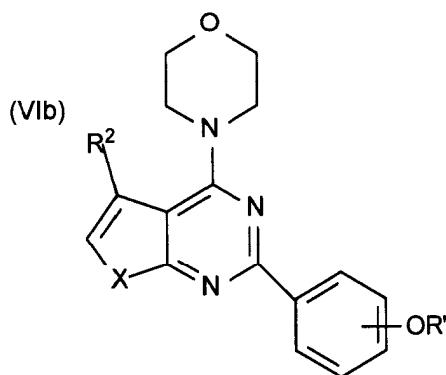
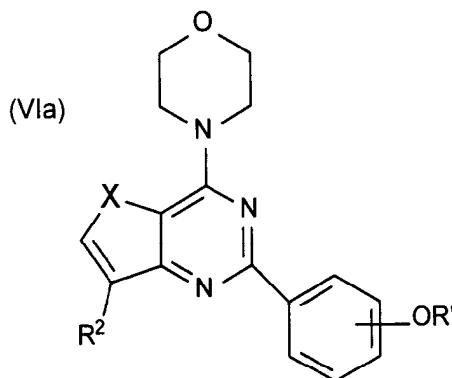
25 где OR' связан при положении 3 или 4 фенильного кольца, к которому он присоединен, R' представляет собой защитную группу гидрокси и X и R^2 являются такими, как определено выше, амином формулы NHR^4R^5 , где R^4 и R^5 являются такими, как определено выше, в присутствии подходящего восстановливающего агента; и

30 (б) удаляют защитную группу гидрокси.

35 Восстановливающий агент типично представляет собой борогидрид, например, как указано выше.

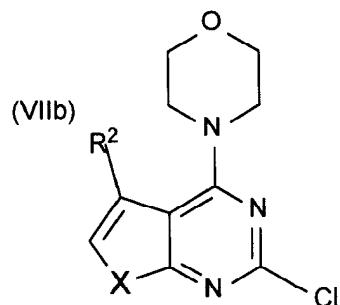
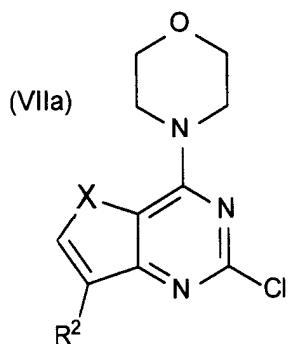
40 Примеры защитных групп гидрокси известны в данной области техники, например, как описано в "Protective Groups for Organic Chemistry", Third Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Например, группа гидрокси может быть защищена в виде ацетала, замещенного ацетала, сложного эфира, ксантата, простого эфира или силилового эфира. Ацеталь предпочтительно представляет собой тетрагидропиран. Силиловый эфир предпочтительно представляет собой триметилсilyловый эфир, *трем-бутилдиметилсilyловый* эфир, *триизопропилсilyловый* эфир или *трем-бутилдифенилсilyловый* эфир. Эти защитные группы удаляют с помощью общепринятых методик.

Соединение формулы (Va) или (Vb), как определено выше, может быть получено способом, при котором обрабатывают соединение формулы (Vla) или (Vlb):

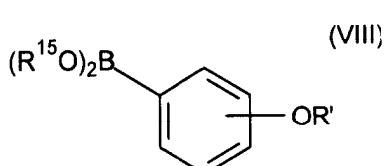


где X, R² и R' являются такими, как определено выше, литирующим агентом, а затем N,N'-диметилформамидом (ДМФ). Эту реакцию типично проводят путем добавления раствора литирующего агента в неполярном органическом растворителе, например, в углеводородном растворителе, таком как гексан, к супензии соединения формулы (VI) в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ). Если используют ТГФ, добавление происходит при низкой температуре, примерно -78°C. Литирующий агент типично представляет собой алкиллитий, например, *n*-бутиллитий.

Соединение формулы (Vla) или (Vlb), как определено выше, может быть получено способом, при котором обрабатывают соединение формулы (VIIa) или (VIIb):



где X и R² являются такими, как определено выше, бороновой кислотой формулы (VIII):



20

где R' и R¹⁵ являются такими, как определено выше, в присутствии палладиевого катализатора. Эту реакцию проводят в общепринятых условиях для реакции кросс-сочетания типа Сузуки, например, как описано выше.

25

Конденсированный пиридин по изобретению можно преобразовать в фармацевтически приемлемую соль, и соль можно преобразовать в свободное соединение общепринятыми способами. Выражение "фармацевтически приемлемая соль", как используют здесь, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по изобретению.

30

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, йодисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; и с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, 40 трифтормукусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

45

Примерные соли включают, но не ограничены ими, соли сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, танинат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат,

глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", 5 этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). В фармацевтически приемлемую соль может быть вовлечено включение другой молекулы, такой как ацетатный ион, 10 сукцинатный ион или другой противоион. Противоион может представлять собой любую органическую или неорганическую группировку, которая стабилизирует заряд на исходном соединении. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более чем один заряженный атом в своей структуре. Случай, где 15 множественные заряженные атомы составляют часть фармацевтически приемлемой соли, могут иметь множественные противоионы. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более чем один заряженный атом и/или один или более чем один противоион.

Если соединение по изобретению представляет собой основание, желаемая 20 фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, 25 фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая 30 кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, 35 такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как пара-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или 40 тому подобное.

Если соединение по изобретению представляет собой кислоту, желаемая 45 фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, например, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или тому подобное. Иллюстративные примеры подходящих солей включают, но не ограничены ими, органические соли, образованные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичного, вторичного или третичного аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и 50

пиперазин, и неорганические соли, образованные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

5 Типично соль представляет собой мезилат, гидрохлорид, фосфат, бензолсульфонат или сульфат. Наиболее типично соль представляет собой мезилат или гидрохлорид.

10 Соли, например, соли с любой из неорганических или органических кислот, упомянутых выше, могут представлять собой моносоли или бис-соли. Таким образом, например, соль мезилат может представлять собой мономезилат или бис-мезилат.

15 Конденсированный пиримидин по изобретению и его соли могут существовать в виде сольваты или гидрата. "Сольват" относится к ассоциации или комплексу одной или более чем одной молекулы растворителя и соединения по изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничены ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, 20 уксусную кислоту и этаноламин. Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекула растворителя представляет собой воду.

Биологическая активность

25 В биологических тестах было обнаружено, что соединения по изобретению являются ингибиторами ФИЗ киназы. Определение активности ФИЗ киназы соединения по настоящему изобретению возможно с помощью ряда способов прямого и косвенного обнаружения. Некоторые примерные соединения, описанные 30 здесь, были получены, охарактеризованы на их связывающую активность ФИЗК (Пример 7). Некоторые примерные соединения по изобретению обладают значениями IC_{50} связывающей активности в отношении ФИЗК менее чем 50 мкМ.

35 Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать изоформы каталитической субъединицы p110, включая альфа, бета, гамма и дельта, в качестве общих ингибиторов. Некоторые соединения по изобретению могут быть 40 селективными ингибиторами изоформы p110 в результате селективного ингибирования одной из изоформ p110: альфа, бета, гамма или дельта. Селективный ингибитор p110 могут ослаблять риск токсичности вследствие потенциальных токсичностей, связанных с ингибированием других изоформ p110. 45 Некоторые соединения по изобретению могут представлять собой общие ингибиторы изоформ p110 в результате обладания значительным связыванием с двумя или более чем двумя из изоформ p110.

Связывание соединений по изобретению из приведенных выше таблиц 1а и 1б с очищенными препаратами изоформ p110 альфа, бета, дельта и гамма было измерено с помощью анализа сцинтилляционного сближения (SPA, Scintillation Proximity Analysis) для определения связывающей активности (IC_{50} мкМоль) и селективности связывания изоформ бета, дельта и гамма относительно альфа (Пример 8). Эти значения представлены в таблице 2.

Соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве ингибитора ФИЗ киназы, в частности, ФИЗ киназы класса Ia. Эти соединения типично являются селективными для киназ класса Ia по сравнению с классом Ib и типично проявляют 20-кратную селективность к ФИЗ киназам класса Ia по сравнению с классом Ib. В частности, соединения являются селективными для изоформы p110альфа.

Соответственно, соединение по настоящему изобретению можно применять для лечения заболевания или расстройства, возникающего в результате аномального клеточного роста, функции или поведения. Такой аномальный клеточный рост, функция или поведение типично ассоциированы с ФИЗ киназой. Примеры таких заболеваний и расстройств обсуждены Drees *et al* в Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14 (5): 703–732. Они включают рак, иммунные расстройства, сердечно-сосудистое заболевание, вирусную инфекцию, воспаление, расстройства метаболизма/эндокринные расстройства и неврологические расстройства. Примеры расстройств метаболизма/эндокринных расстройств включают диабет и ожирение.

Примеры раков, для лечения которых можно применять настоящие соединения, включают лейкоз, опухоли головного мозга, рак почки, рак желудка и рак кожи, мочевого пузыря, молочной железы, матки, легкого, ободочной кишки, простаты, яичника и поджелудочной железы. Пациента, представляющего собой человека или животное, страдающего иммунным расстройством, раком, сердечно-сосудистым заболеванием, вирусной инфекцией, воспалением, расстройством метаболизма/эндокринным расстройством или неврологическим расстройством, можно, таким образом, лечить способом, при котором ему вводят соединение по настоящему изобретению, как определено выше. Состояние пациента можно, таким образом, улучшить или облегчить.

Заболевания и состояния, подлежащие лечению согласно способам по изобретению, включают, но не ограничены ими, рак, удар, диабет, гепатомегалию, сердечно-сосудистое заболевание, болезнь Альцгеймера, муковисцидоз, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, рестеноз, псориаз,

аллергические расстройства, воспаление, неврологические расстройства, заболевание, связанное с гормонами, состояния, обусловленные трансплантацией органов, расстройства, обусловленные иммунодефицитом, деструктивные костные расстройства, пролиферативные расстройства, инфекционные заболевания, состояния, обусловленные клеточной гибелью, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, хронический миелолейкоз (ХМЛ), заболевание печени, патологические состояния иммунной системы, в которые вовлечена активация Т-клеток, и расстройства ЦНС у пациента. В одном воплощении пациента-человека лечат соединением формулы Ia или Ib и фармацевтически приемлемым носителем, адьювантом или растворителем, где указанное соединение формулы Ia или Ib присутствует в количестве, чтобы обнаружимо ингибировать активность ФИЗ киназы.

Раки, которые можно лечить согласно способам по данному изобретению, включают, но не ограничены ими, рак молочной железы, яичника, шейки матки, простаты, яичка, мочеполовых путей, пищевода, гортани, глиобластому, нейробластому, рак желудка, кожи, кератоакантому, рак легкого, плоскоклеточный рак, крупноклеточный рак, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), мелкоклеточный рак, аденокарциному легкого, рак кости, ободочной кишки, аденому, рак поджелудочной железы, аденокарциному, рак щитовидной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, саркому, карциному мочевого пузыря, карциному печени и желчных протоков, карциному почки, миелоидные расстройства, лимфоидные расстройства, лейкозный ретикулоэндотелиоз, рак полости рта и глотки (рта), губы, языка, рта, глотки, тонкого кишечника, прямой и ободочной кишки, толстого кишечника, прямой кишки, головного мозга и центральной нервной системы, лимфому Ходжкина и лейкоз.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить согласно способам по данному изобретению, включают, но не ограничены ими, рестеноз, кардиомегалию, атеросклероз, инфаркт миокарда и застойную сердечную недостаточность.

Нейродегенеративное заболевание, которое можно лечить согласно способам по данному изобретению, включают, но не ограничено ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и ишемию головного мозга, а также нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, глутаматной нейротоксичностью и гипоксией.

5 Воспалительные заболевания, которые можно лечить согласно способам по данному изобретению, включают, но не ограничены ими, ревматоидный артрит, псориаз, контактный дерматит и продолжительные аллергические реакции.

10 15 Кроме обладания биологической эффективностью, соединение по изобретению проявляет физико-химические и фармакокинетические свойства, которые делают его особенно хорошо адаптированным для использования в качестве лекарства. Это показали, например, результаты биологических анализов, описанных в Примере 5, который следует. В частности, соединение обладает высокой растворимостью в воде при физиологическом pH; эта растворимость выше, чем 100 мкМ. Высокая растворимость при физиологическом pH желательна, поскольку она способствует биодоступности.

20 25 Соединение также обладает высокой метаболической стабильностью, что показано, в частности, путем анализа клиренса гепатоцитов, описанном в Примере 2, в котором показано, что соединение обладает низким клиренсом гепатоцитов. Низкий клиренс гепатоцитов коррелирует с низкой скоростью метаболизма в печени. Таким образом, видно, что соединение по настоящему изобретению обладает улучшенными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, в то же время, сохраняя биохимическую эффективность в качестве ингибитора ФИЗ киназы.

30 35 Соединение по настоящему изобретению можно вводить в ряде лекарственных форм, например, перорально, как, например, в форме таблеток, капсул, таблеток с сахарным или пленочным покрытием, жидких растворов или супензий, или парентерально, например, внутримышечно, внутривенно или подкожно. Соединение можно, таким образом, вводить путем инъекции или инфузии.

40 45 50 Дозировка зависит от ряда факторов, включая возраст, массу и состояние пациента, а также путь введения. Суточные дозировки могут варьировать в широких пределах и должны быть отрегулированы по индивидуальным потребностям в каждом конкретном случае. Типично, однако, дозировка, адаптированная для каждого пути введения, когда соединение вводят одно взрослым людям, составляет от 0,0001 до 50 мг/кг, чаще всего в интервале от 0,001 до 10 мг/кг массы тела, например, от 0,01 до 1 мг/кг. Такую дозировку можно давать, например, от 1 до 5 раз в сутки. Для внутривенной инъекции пригодная суточная дозировка составляет от 0,0001 до 1 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0,0001 до 0,1 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или в соответствии с режимом дробных доз.

5 Типично доза для лечения пациентов-людей может находиться в интервале от примерно 10 мг до примерно 1000 мг соединения по изобретению. Типичная доза может составлять от примерно 100 мг до примерно 300 мг соединения. Дозу можно вводить один раз в сутки (QID), дважды в сутки (BID) или чаще в зависимости от фармакокинетических и фармакодинамических свойств, включая всасывание, распределение, метаболизм и выделение конкретного соединения.

10 Кроме того, факторы токсичности могут влиять на дозировку и режим введения. При введении перорально пилюлю, капсулу или таблетку можно глотать ежесуточно или реже в течение указанного периода времени. Этот режим можно повторять в течение ряда циклов терапии.

15 Препарат соединения готовят для применения в виде фармацевтической или ветеринарной композиции, также содержащей фармацевтически приемлемый или приемлемый в ветеринарии носитель или разбавитель. Композиции типично готовят, следуя общепринятым способам, и вводят в фармацевтически пригодной или пригодной в ветеринарии форме. Соединение можно вводить в любой общепринятой форме, например, как описано ниже:

20 А) Перорально, например, в виде таблеток, таблеток с покрытием, драже, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных супензий, жидких растворов, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, либо сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для 25 перорального применения, можно готовить в соответствии с любым способом, известным в области техники изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более чем один агент, выбранный из группы, состоящей из подсластителей, корrigентов, красителей и консервантов, с 30 целью обеспечения фармацевтически элегантных и приемлемых на вкус препаратов.

35 Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для 40 изготовления таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, 45 например, кукурузный крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натриевую соль гликолята крахмала; связующие агенты, например, крахмал, желатин или аравийскую камедь; смазывающие агенты, например, кремнезем, стеарат магния или кальция, стеариновую кислоту или тальк; шипучие смеси; красители,

подсластители, увлажняющие агенты, такие как лецитин, полисорбаты или лаурилсульфат. Таблетки могут быть непокрытыми или покрытыми оболочкой с помощью известных методик для задержки разрыхления и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, они обеспечивают пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество, замедляющее время, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Такие препараты можно готовить известным способом, например, с помощью процессов смещивания, грануляции, таблетирования, сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Препараты для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент присутствует как таковой или в смеси с водной или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким вазелином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, пригодными для изготовления водных суспензий. Такие эксципиенты представляют собой суспендирующие агенты, например, натрийкарбоксиметилцеллюозу, метилцеллюозу, гидроксипропилметилцеллюозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь или аравийскую камедь; диспергирующие или увлажняющие агенты могут представлять собой природные фосфатиды, например, лецитин, либо продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, либо продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, либо продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, образованными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитаmonoолеат, либо продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, образованными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиоксиэтиленсорбитанаmonoолеат.

Указанные водные суспензии могут также содержать один или более чем один консервант, например, этил- или *n*-пропил-пара-гидроксибензоат, один или более чем один красящий агент, такой как сахароза или сахарин.

Препарат в виде масляной суспензии можно готовить путем суспензирования активного ингредиента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, либо в минеральном масле, таком как жидккий вазелин. Масляные суспензии могут

содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый вазелин или цетиловый спирт.

Подсластители, такие как указано ниже, и корригенты можно добавлять для 5 обеспечения перорального препарата с приемлемым вкусом. Эти композиции можно консервировать путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая 10 кислота. Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для изготовления водной супензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, супендирующим агентом и одним 15 или более чем одним консервантом. Примеры пригодных диспергирующих или увлажняющих агентов и супендирующих агентов приведены уже упомянутыми выше. Дополнительные эксципиенты, например, подсластители, корригенты и 20 красители, могут также присутствовать.

Фармацевтические композиции по изобретению могут также находиться в 25 форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовые масла, либо минеральное масло, например, жидкий вазелин, либо их смеси. Пригодные 30 эмульгирующие агенты могут представлять собой природные смолы, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, соевый лецитин, и сложные эфиры или частичные эфиры, образованные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанаmonoолеат, и продукты 35 конденсации указанных частичных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитана monoолеат. Эмульсия может также содержать подспащающие и корригирующие агенты. Препараты в виде сиропов и эликсиров можно готовить с подсластителями, например, с глицерином, сорбитом или сахарозой. В частности, сироп для пациентов-диабетиков может содержать в 40 качестве носителей только такие продукты, например, сорбит, которые не претерпевают метаболизм до глюкозы, или которые претерпевают метаболизм до глюкозы только в очень малом количестве.

Такие препараты могут также содержать деэмульсатор, консервант и 45 корригирующие и красящие агенты.

Б) Парентерально, либо подкожно, либо внутривенно, либо внутримышечно, либо подложечно, либо с помощью инфузионных методик, в форме стерильных 50 инъекционных водных или масляных супензий. Препарат этой супензии можно готовить в соответствии с известным уровнем техники, используя те пригодные эмульгирующие или увлажняющие агенты и супендирующие агенты, которые упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять

собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле.

Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла общепринято применяют в качестве растворителя или суспензионной среды. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при изготовлении инъекционных препаратов.

В) Путем ингаляции, в форме аэрозолей или растворов для небулайзеров.

Г) Ректально, в форме суппозиториев, изготовленных путем смешивания лекарства с пригодным не раздражающим эксципиентом, который является твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре, и должен, следовательно, плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарства. Такие вещества представляют собой масло какао и полиэтиленгликоли.

Д) Местным путем, в форме кремов, мазей, желе, глазных капель, растворов или суспензий.

Е) Вагинально, в форме препаратов в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пенок или спрея, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области техники как пригодные.

Можно готовить препараты соединения по изобретению пролонгированного высвобождения. Пригодные примеры препаратов пролонгированного высвобождения включают полупроницаемые матриксы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение формулы Ia или Ib, где эти матриксы находятся в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриков пролонгированного высвобождения включают полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поливиниловый спирт), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, неразрушаемый сополимер этилена и винилацетата, разрушаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросфера, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и леупролида ацетата), и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Соединение по изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства,

5 описанного здесь, такого как гиперпролиферативное расстройство (например, рак).
В некоторых воплощениях соединение по изобретению комбинируют в
фармацевтическом комбинированном препарате или в режиме дозировки в виде
комбинированной терапии со вторым соединением, которое обладает
антигиперпролиферативными свойствами, или которое полезно для лечения
10 гиперпролиферативного расстройства (например, рака). Второе соединение
фармацевтического комбинированного препарата или режима дозировки
предпочтительно обладают комплементарными активностями по отношению к
соединению по изобретению, так что они не обладают вредным влиянием друг на
друга. Такие соединения пригодно присутствуют в комбинации в количествах,
15 которые эффективны для предназначенной цели. В одном воплощении композиция
по данному изобретению содержит соединение по изобретению в комбинации с
химиотерапевтическим агентом, таким как описано здесь.

20 Комбинированную терапию можно вводить в виде одновременного или
последовательного режима. При введении последовательно комбинацию можно
вводить за два или более чем два введения. Комбинированное введение включает
совместное введение с использованием отдельных препаратов или одного
25 фармацевтического препарата и последовательное введение в любом порядке, где
предпочтительно существует период времени, когда оба (или все) из активных
ингредиентов одновременно проявляют свои биологические активности.

30 Пригодными дозировками для любого из вышеуказанных совместно
вводимых агентов являются те, которые применяют в настоящее время, и они
могут быть снижены за счет комбинированного действия (сингергии) вновь
идентифицированного агента и других химиотерапевтических агентов или терапий.

35 Далее изобретение описано в Примерах, которые приведены ниже:

40

45

50

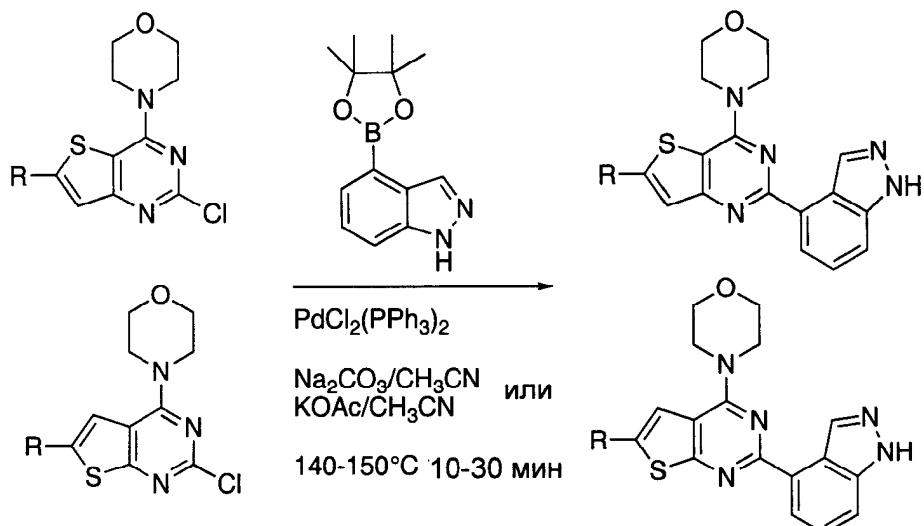
Пример 1А Общие методики синтеза

На приведенные ниже общие методики А, В и С ссылаются в последующих Примерах и Справочных Примерах:

5

А) Сочетание Сузуки:

10



15

20

30

35

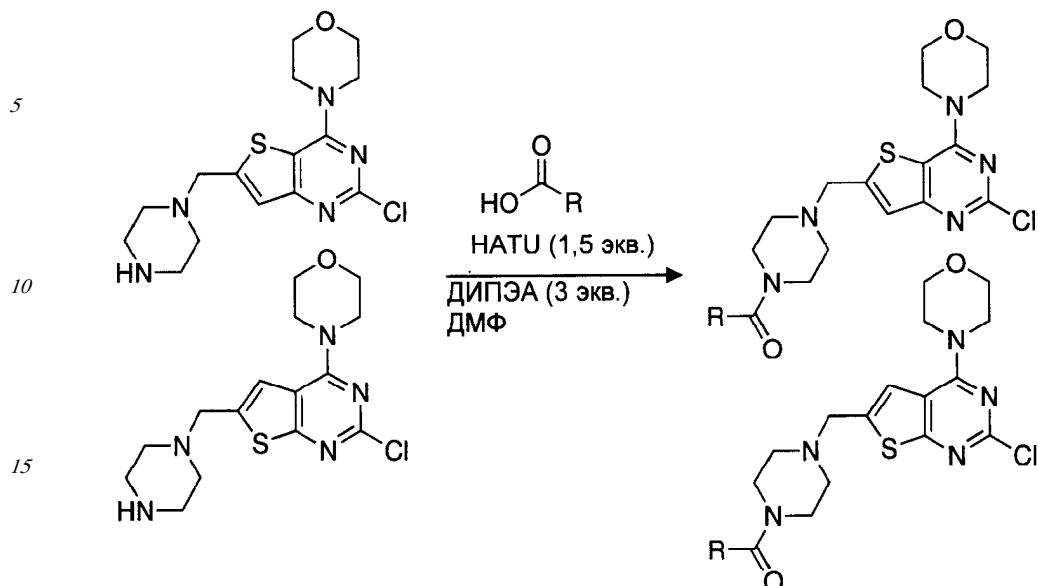
40

Замещенный 2-хлор-4-морфолинотетра[3,2-*d*]пиримидин или 2-хлор-4-морфолинотетра[2,3-*d*]пиримидин объединяли с 1,5 эквивалентами 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)1Н-индазолом (альтернативно с разнообразные бороновые кислоты или бороновые эфиры можно использовать вместо указанного боронового эфира индазола) и растворяли в 3,0 эквивалентах карбоната натрия в виде 1 молярного раствора в воде и равном объеме ацетонитрила. В некоторых случаях использовали ацетат калия вместо карбоната натрия для доведения pH водного слоя. Затем эту реакционную смесь нагревали до температуры между 140-150°C под давлением в микроволновом реакторе Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) в течение 10 - 30 минут. Содержимое экстрагировали этилацетатом. После выпаривания органического слоя продукт очищали на силикагеле или ВЭЖХ с обращенной фазой.

45

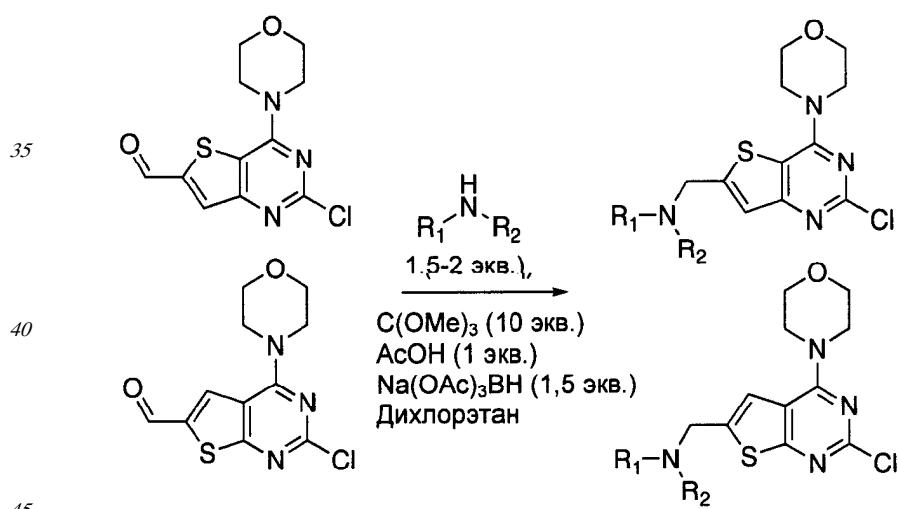
50

Б) Амидное сочетание:



2-Хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидин или 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидин обрабатывают 1,5 экв. НАТУ, 3 экв. амина и 3 экв. ДИПЭА в ДМФ примерно до 0,1 М концентрации. Реакционную смесь перемешивают до завершения реакции и экстрагируют в этилацетат насыщенным раствором бикарбоната натрия один раз. Органический слой высушивают, фильтруют и концентрируют с получением сырого промежуточного соединения.

В) Восстановительное аминирование:



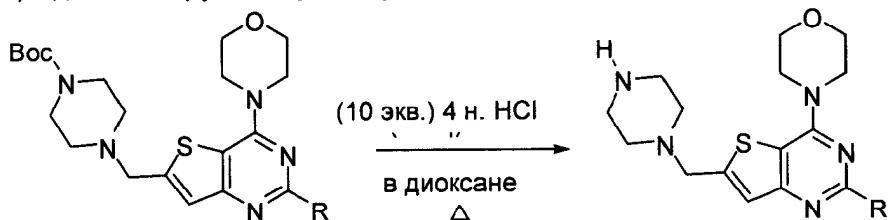
2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид или 2-хлор-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид растворяли до 0,2 М концентрации в дихлорэтане. К этому раствору добавляли от 1,5 до 2,0 эквивалентов амина, 10 эквивалентов trimetilortoформиата и 1 эквивалент

уксусной кислоты. Смеси давали перемешиваться в течение 2-6 часов, после чего добавляли 1,5 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия. После 12 - 16 часов перемешивания реакционную смесь наливали в насыщенный бикарбонат натрия и несколько раз экстрагировали этилацетатом. Это промежуточное соединение либо очищали на силикагеле, либо использовали в сыром виде в следующей реакции.

10 Пример 1Б

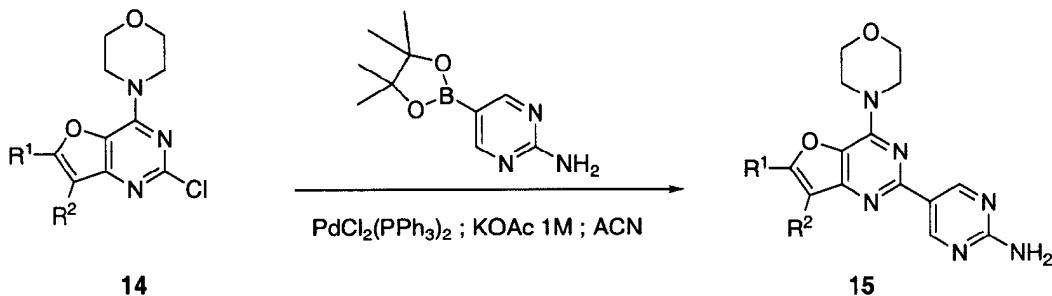
Дополнительные общие методики синтеза

Г) Удаление группы *трет*-бутилоксикарбонил (ВОС):



20 Десять или более чем десять эквивалентов 4 н. HCl в диоксане с дихлорметаном или без дихлорметана в качестве сорастворителя добавляют к исходному веществу (общая схема, показанная выше, но подобные структуры 25 также использовали). Иногда для удаления группы ВОС требуется нагревание вплоть до 40°C в течение нескольких часов. Реакционную смесь концентрируют до сухости и используют в сыром виде в последующей реакции.

Д) Реакции сочетания Сузуки:

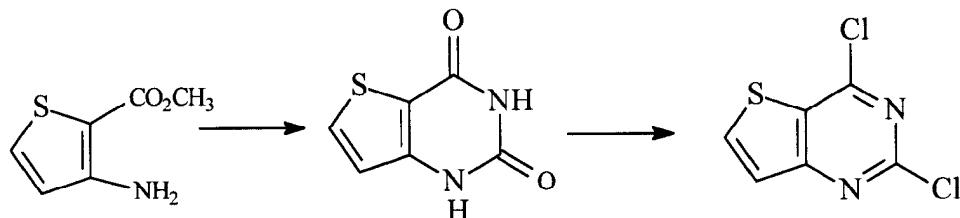


40 Как правило, замещенный 2-хлор-4-морфолинофуро[3,2-*d*]пириимидин 14 (1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пириимидин-2-амин (1,7 экв.) (или другую бороновую кислоту/эфир) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) 45 дихлорид (0,1 экв.) в 1 М водном растворе KOAc (3 экв.) и равном объеме ацетонитрила (3 экв.) нагревали до 100°C в герметичном микроволновом реакторе в течение 10-15 мин. После завершения реакции содержимое экстрагировали этилацетатом или другим органическим растворителем. После выпаривания органического слоя продукт 15 можно очистить на силикагеле или с помощью 50 ВЭЖХ с обращенной фазой.

Справочный пример 1:2,4-Дихлортиено[3,2-d]пиримидин

5

10



15

20

Смесь метил-3-амино-2-тиофенкарбоксилата (13,48 г, 85,85 ммоль) и мочевины (29,75 г, 5 экв.) нагревали при 190°C в течение 2 часов. Затем горячую 25

реакционную смесь наливали на раствор гидроксида натрия, и какое-либо нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Затем смесь подкисляли (HCl, 2 н.) с получением 1Н-тиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диона в виде белого осадка, который собирали фильтрованием и высушивали на воздухе (9,49 г, 66%).

20 ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) 6.90 (1H, d, $J=5.2$ Гц), 8.10 (1H, d, $J=5.2$ Гц), 11.60-11.10 (2H, br, s).

25

30

Смесь 1Н-тиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диона (9,49 г, 56,49 ммоль) и оксихлорида фосфора (150 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и наливали в лед/воду при энергичном перемешивании с получением осадка. Затем смесь фильтровали с получением 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина в виде белого твердого вещества (8,68 г, 75%).

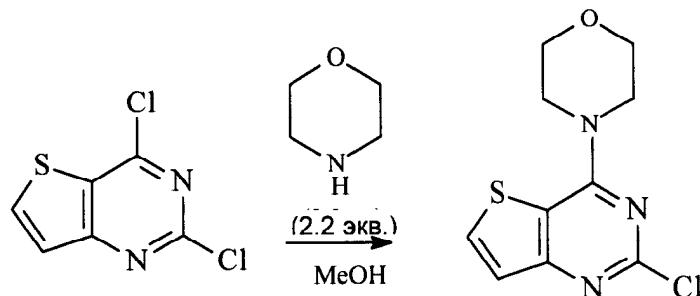
25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7.56 (1H, d, $J=5.5$ Гц). 8.13 (1H, d, $J=5.5$ Гц).

Справочный пример 2: 2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин

35

40

45



Смесь 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (8,68 г, 42,34 ммоль), морфолина (8,11 мл, 2,2 экв.) и метанола (150 мл) перемешивали при комнатной температуре 45 в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали, промывали водой и

50

метанолом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (11,04 г, 100%).

⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) 3.74 (4H, t, *J*=4.9 Гц), 3.90 (4H, t, *J*=4.9 Гц), 7.40

(1H, d, *J*=5.6 Гц), 8.30 (1H, d, *J*=5.6 Гц).

Справочный пример 3: **2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид**

¹⁰ К суспензии 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидина (65) (1,75 г, 6,85 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при -78°C добавляли 2,5 М раствор nBuLi в гексане (3,3 мл, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 1 часа добавляли сухой *N,N*-диметилформамид (796 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Еще через 2 часа при комнатной температуре реакционную смесь наливали на лед/воду с получением желтого осадка. Этот осадок собирали фильтрованием и высушивали на воздухе с получением соединения, указанного в заголовке (1,50 г, 77%).

²⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, *d*₆-ДМСО) 3.76 (4H, t, *J*=4.9 Гц), 3.95 (4H, t, *J*=4.9 Гц), 8.28 (1H, s), 10.20 (1H, s).

²⁵ 2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегид был получен аналогичным способом, начиная с метил-2-аминотиофен-3-карбоксилата.

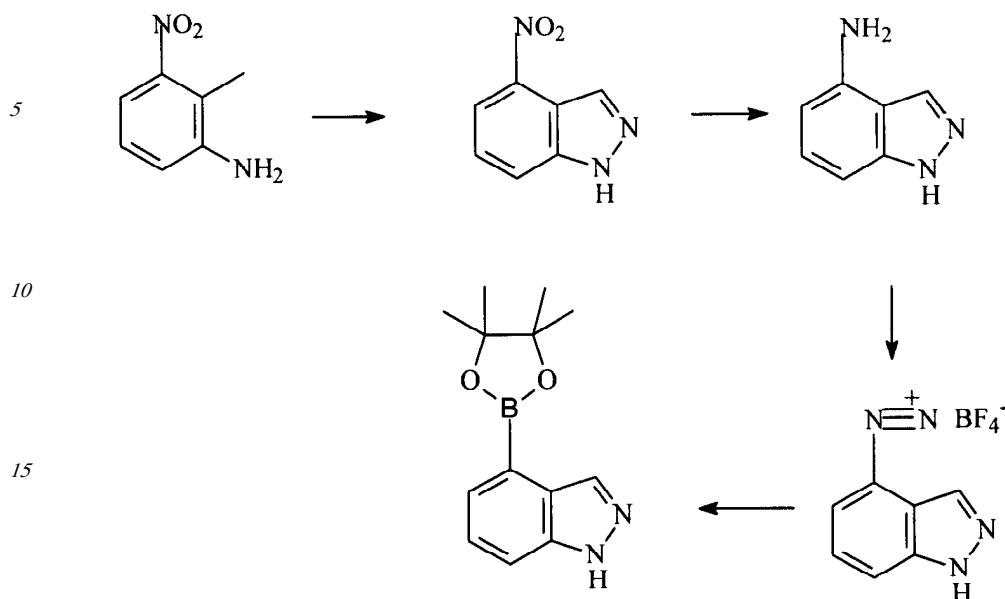
³⁰ 2-Хлор-7-метил-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид был также получен аналогичным способом, начиная с 3-амино-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты этилового эфира.

Справочный пример 4: **4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксaborолан-2-ил)-1Н-индазол**

⁴⁰

⁴⁵

⁵⁰

Способ 1

К раствору 2-метил-3-нитроанилина (2,27 г, 14,91 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) добавляли раствор нитрита натрия (1,13 г, 1,1 экв.) в воде (5 мл). Через 2 часа темно-красный раствор наливали на лед/воду, и осадок собирали фильтрованием с получением 4-нитро-1Н-индазола (1,98 г, 81%).

Смесь 4-нитро-1Н-индазола (760 мг, 4,68 ммоль), палладия на угле (10%, катализитическое количество) и этанола (30 мл) перемешивали под баллоном водорода в течение 4 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через целлит, и растворитель удаляли в вакууме с получением 1Н-индазол-4-иламина (631 мг, 100%).

Водный раствор нитрита натрия (337 мг, 4,89 ммоль) в воде (2 мл) добавляли по каплям к суспензии 1Н-индазол-4-иламина (631 мг, 4,74 ммоль) в 6 М соляной кислоте (7,2 мл) при температуре ниже 0°C. После перемешивания в течение 30 минут добавляли тетрафторборат натрия (724 мг). Реакционная смесь становилась очень густой, и ее фильтровали и кратко промывали водой с получением 1Н-индазол-4-диазония, соли тетрафторборат (218 мг, 20%) в виде темно-красного твердого вещества.

Сухой метанол (4 мл) продували аргоном в течение 5 минут. К нему добавляли 1Н-индазол-4-диазоний, соль тетрафторборат (218 мг, 0,94 ммоль), бис-пинаколятодибор (239 мг, 1,0 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) хлорид (20 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, а затем фильтровали через целлит. Остаток

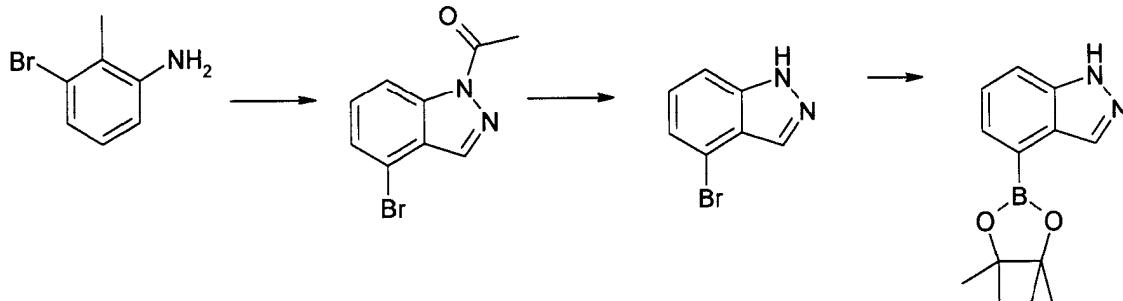
очищали, используя флэш-хроматографию, с получением желаемого соединения, указанного в заголовке (117 мг).

Способ 2

5

10

15



20

25

30

35

К раствору 3-бром-2-метиланилина (5,0 г, 26,9 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавляли ацетат калия (1,05 экв., 28,2 ммоль, 2,77 г). Добавляли уксусный ангидрид (2,0 экв., 53,7 ммоль, 5,07 мл) при одновременном охлаждении в бане лед-вода. Затем эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего образовалось белое студенистое твердое вещество. Затем добавляли 18-краун-6 (0,2 экв., 5,37 ммоль, 1,42 г) с последующим добавлением изоамилнитрита (2,2 экв., 59,1 ммоль, 7,94 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться и распределяли между хлороформом (3 × 100 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), отделяли и высушивали ($MgSO_4$).

40

Сырой продукт выпаривали на силикагеле и очищали хроматографией, элюируя 20%→40% $EtOAc$ -бензин, с получением 1-(4-броминдазол-1-ил)-этанона (А) (3,14 г, 49%) в виде оранжевого твердого вещества и 4-бром-1Н-индазола (Б) (2,13 г, 40%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

45

А: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, $J=7.8$ Гц), 7.50 (1H, d, $J=7.8$ Гц), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=7.8$ Гц).

50

Б: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7.25 (1H, t, $J=7.3$ Гц), 7.33 (1H, d, $J=7.3$ Гц), 7.46 (1H, d, $J=7.3$ Гц), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s),

55

60

65

70

75

80

85

90

95

К раствору 1-(4-броминдазол-1-ил)-этанона (3,09 г, 12,9 ммоль) в $MeOH$ (50 мл) добавляли 6 н. водную HCl (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. $MeOH$ выпаривали, и смесь распределяли между $EtOAc$ (2 × 50 мл) и водой (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), отделяли и высушивали ($MgSO_4$). Растворитель удаляли

выпариванием при пониженном давлении с получением 4-бром-1Н-индазола (2,36 г, 93%).

К раствору 4-бром-1Н-индазола (500 мг, 2,54 ммоль) и бис(пинаколято)дибора (1,5 экв., 3,81 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли ацетат калия (3,0 экв., 7,61 ммоль, 747 мг; высушен в распылителе для сушки) и $PdCl_2(dppf)_2$ (3 моль%, 0,076 ммоль, 62 мг). Смесь дегазировали аргоном и нагревали при 80°C в течение 40 ч. Реакционной смеси давали охладиться и распределяли между водой (50 мл) и эфиром (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), отделяли и высушивали ($MgSO_4$). Сырое вещество очищали хроматографией, элюируя 30%→40% EtOAc-бензин, с получением неразделимой смеси 3:1 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (369 мг, 60%) и индазола (60 мг, 20%); эту смесь выделили в виде желтой смолы, которая отвердевали при стоянии с образованием беловатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.4$ Гц, 6.9 Гц), 7.59 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.67 (1H, d, $J=6.9$ Гц), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), и индазол: 7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, $J=7.9$ Гц), 7.50 (1H, d, $J=9.1$ Гц), 7.77 (1H, d, $J=7.9$ Гц), 8.09 (1H, s).

Примеси при 1,25.

Справочный пример 5: **2-(1Н-Индазол-4-ил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиридин-6-карбальдегид**

Смесь 2-хлор-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиридин-6-карбальдегида (100 мг, 0,35 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (95 мг, 0,39 ммоль) и карбоната натрия (112 мг) суспенсировали в толуоле (2,5 мл), этаноле (1,5 мл) и воде (0,7 мл). К этой смеси добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (13,5 мг), и реакционный сосуд продували потоком аргона. Реакционную смесь держали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 часа, а затем распределяли между дихлорметаном и водой, органический слой промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и высушивали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали, используя фланш-хроматографию, с получением соединения, указанного в заголовке (97 мг).

Справочный пример 6

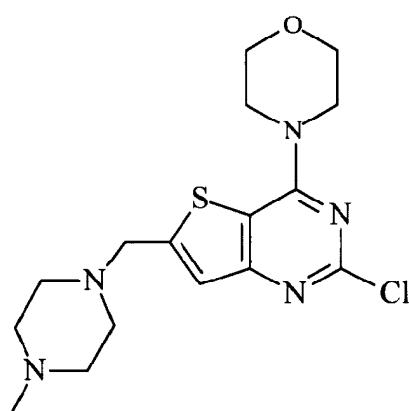
Получение 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридинина

К смеси 2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-6-карбальдегида (91 мг, 0,26 ммоль), 1-метилпиперазина (34 мг, 0,36 ммоль) и

уксусной кислоты (15 мкл) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем подщелачивали (NaHCO_3 , насыщенный), разбавляли дихлорметаном, промывали рассолом. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали, используя флэш-хроматографию, с получением соединения, указанного в заголовке (33 мг).

Справочный пример 7

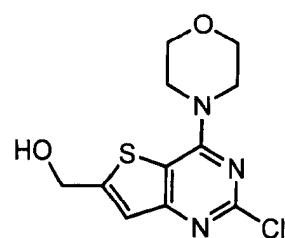
2-хлор-6-(4-метилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин



К смеси 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегида (66) (147 мг, 0,52 ммоль), 1-метилпиперазина (1,5 экв., 87 мкл) и уксусной кислоты (1,05 экв., 32 мкл) в 1,2-дихлорэтане (3 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,1 экв., 121 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, рассолом, отделяли и высушивали (MgSO_4). Сырой продукт выпаривали в вакууме и очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке 72, в виде беловатого кристаллического твердого вещества (51 мг, 45%).

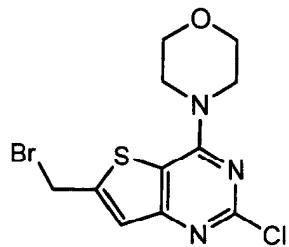
Справочный пример 8:

(2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метанол



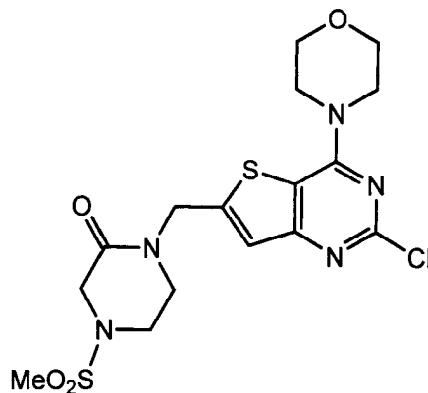
Раствор 2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегида (1,0 г, 3,5 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C обрабатывали NaBH₄ (0,1 г, 3,5 ммоль). Этому раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного раствора бикарбоната натрия и воды (1:1, об/об). Водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырое вещество не требовало дальнейшей очистки (0,9 г, 90%). MS (Q1) 286 (M)+

Справочный пример 9: 6-(Бромметил)-2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин



К раствору (2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метанола (100 мг, 0,4 ммоль) в бензоле (3,0 мл) при 0°C добавляли PBr₃ (30 мкл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили добавлением воды. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырое вещество не требовало дальнейшей очистки (115 мг, 94%). MS (Q1) 350 (M)+

Справочный пример 10: 1-(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-4-метансульфонилпиперазин-2-он



45

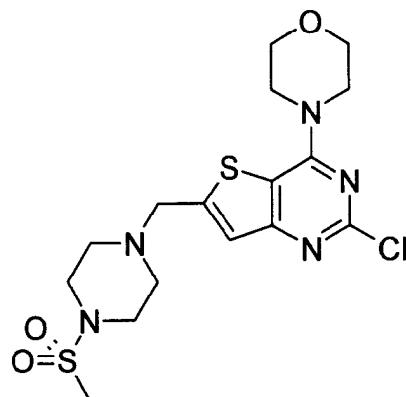
К раствору 4-ВОС-пиперазинона (0,3 г, 1,6 ммоль) в ДМФ (3 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,9 ммоль). Затем добавляли 6-(бромметил)-2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин (0,6 г, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили

50

насыщенным NH_4Cl , и водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Это промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (40 мл) и MeOH (40 мл) и Et_2O (10 мл) и охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли 4 М HCl в диоксане (20 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли CH_2Cl_2 (50 мл), Et_3N (1,5 мл, 11 ммоль) и MeSO_2Cl (0,6 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 42 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме (0,25 г, 28% за 3 стадии). MS (Q1) 446 (M)+

Справочный пример 11

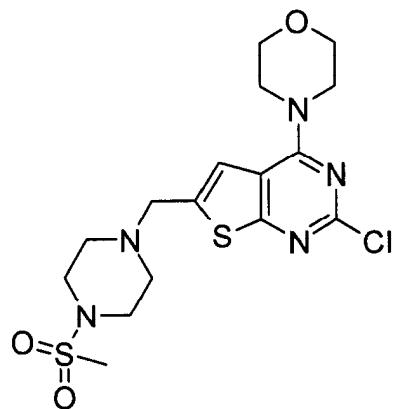
2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин



В результате взаимодействия между N-ВОС-пиперазином и метансульфонилхлоридом в дихлорметане и триэтиламине получили 4-метансульфонилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трем-бутиловый* эфир. В результате расщепления защитной группы ВОС с использованием HCl (2 М) в дихлорметане получили 1-метансульфонилпиперазин. Соль HCl .

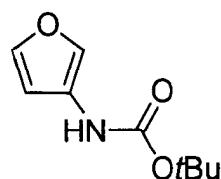
В результате взаимодействия между 1-метансульфонилпиперазином, солью HCl , и 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом с использованием методики В получили соединение, указанное в заголовке.

Справочный пример 12: **2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин**



В результате взаимодействия между 1-метансульфонилпиперазином, солью HCl, и 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегидом с использованием методики В получили соединение, указанное в заголовке.

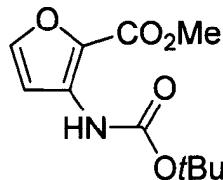
Справочный пример 13: трем-Бутилфуран-3-илкарбамат



3-Фуранкарбоновую кислоту (5,60 г, 1,0 экв.) растворяли в *трем*-бутаноле (200 мл) и обрабатывали триэтиламином (10 мл, 1,4 экв.) и дифенилфосфорилазидом (12 мл, 1,1 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали до 50 мл и наливали в насыщенный водный NaHCO₃. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в высоком вакууме. Сырую реакционную смесь очищали фланш-хроматографией с получением *трем*-бутилфуран-3-илкарбамата (6,95 г, 76%): ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7.71 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.27 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H), 1.50 (s, 9H); MS (Q1) 184 (M)⁺.

Справочный пример 14: трем-Бутил 2-(метоксикарбонил)фуран-3-илкарбамат

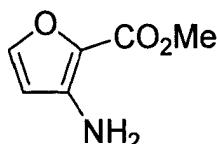
40



К раствору *трем*-бутилфуран-3-илкарбамата (1,7 г, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) при -30°C добавляли TMEDA (1,75 мл, 1,3 экв.), а затем 1,6 М раствор *n*-бутиллития (8,4 мл, 2,25 экв., 1,6 М в гексанах). Реакционной смеси давали

нагреться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч, после чего снова охлаждали до - 30°C. Быстро добавляли диметилкарбонат (2,4 мл, 3,0 экв.), после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 2 М HCl, после чего добавляли насыщенный водный NaCl. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали Na₂SO₄ и концентрировали. Сырую реакционную смесь очищали флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-2-(метоксикарбонил)фуран-3-илкарбамата (1,14 г, 51%): MS (Q1) 242 (M)⁺.

Справочный пример 15: Метил 3-аминофуран-2-карбоксилат

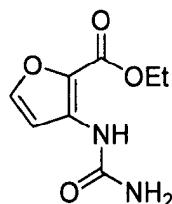


20 *трет*-Бутил-2-(метоксикарбонил)фуран-3-илкарбамат (1,14 г, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным NaHCO₃. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали Na₂SO₄ и концентрировали. Сырую реакционную смесь очищали флэш-хроматографией с получением метил-3-аминофуран-2-карбоксилата (574 мг, 86%): MS (Q1) 142 (M)⁺.

25

30

Справочный пример 16: Этил-3-уреидофуран-2-карбоксилат



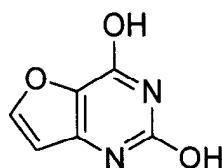
40 К раствору метил-3-аминофуран-2-карбоксилата (100 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при -78°C добавляли хлорсульфонилизоцианат (0,09 мл, 1,4 экв.) по каплям. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли 6 н. HCl (3,5 мл), и смесь нагревали до 100°C в течение 20 минут. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением этил-3-уреидофуран-2-карбоксилата (120

45

50

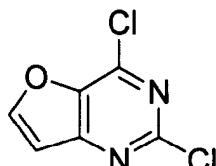
мг, 92%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

5 **Справочный пример 17: Фуро[3,2-d]пиrimидин-2,4-диол**



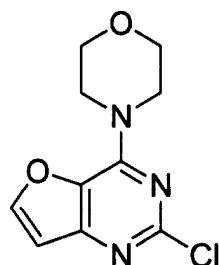
10 Этил-3-уреидофуран-2-карбоксилат (120 мг, 1,0 экв.) суспендировали в метаноле (6 мл) и обрабатывали 1,5 М NaOH (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до образования флегмы в течение 90 минут. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и подкисляли 6 н. HCl до pH 3. Смесь 15 концентрировали. Метанол добавляли к остатку, и твердое вещество фильтровали и высушивали при 95°C в высоком вакууме в течение 24 ч с получением фуро[3,2-d]пиrimидин-2,4-диола (90 мг, 91%), который использовали в следующей реакции 20 без дальнейшей очистки.

25 **Справочный пример 18: 2,4-Дихлорфуро[3,2-d]пиrimидин**



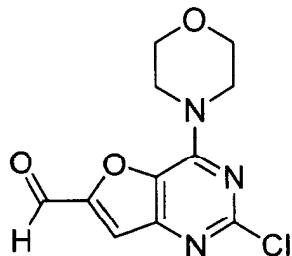
30 Фуро[3,2-d]пиrimидин-2,4-диол (39 мг, 1,0 экв.) растворяли в POCl_3 (1,8 мл). Смесь охлаждали до -40°C и медленно добавляли N,N -дизопропилэтиламин (0,45 35 мл). Затем реакционную смесь нагревали до образования флегмы в течение 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь наливали в лед/воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO_3 , высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 2,4-дихлорфуро[3,2-d]пиrimидина (23 мг, 48%), который использовали в следующей реакции без дальнейшей очистки.

40 **Справочный пример 19: 2-Хлор-4-морфолинофуро[3,2-d]пиrimидин**



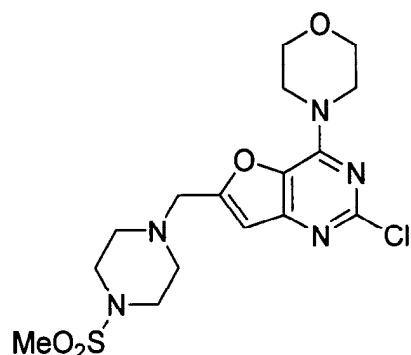
5 2,4-Дихлорфуро[3,2-d]пиримидин (23 мг, 1,0 экв.) сусpendировали в метаноле (1,7 мл) и обрабатывали морфолином (0,09 мл, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего гасили насыщенным водным NaHCO_3 . Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 2-хлор-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидина (14 мг, 48%), который 10 использовали в следующей реакции без дальнейшей очистки.

15 Справочный пример 20: 2-Хлор-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегид



25 К раствору 2-хлор-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидина (40 мг, 1,0 экв.), растворенного в ТГФ (1,7 мл) при -78°C , добавляли 1,6 М раствор *n*-бутиллития (0,14 мл, 1,3 экв., 1,6 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Добавляли ДМФ (0,05 мл, 4,0 экв.), и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. 30 сырью реакционную смесь очищали фланш-хроматографией с получением 2-хлор-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (22 мг, 50%): ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.86 (dd, 4H); MS (Q1) 268 (M) $^+$.

35 Справочный пример 21: 2-Хлор-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидин



5 2-Хлор-4-морфолинофуро[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид (65 мг, 1,0 экв.) растворяли в 1,2-дихлорэтане (9,7 мл) и обрабатывали солью гидрохлорид 1-
10 метансульфонилпiperазина (69 мг, 1,4 экв.), ацетатом натрия (28 мг, 1,4 экв.) и триметилпортоформиатом (0,27 мл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (62 мг, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали (15 Na_2SO_4) и концентрировали. Сырую реакционную смесь очищали флэш-хроматографией с получением 2-хлор-6-((4-(метилсульфонил)пiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-*d*]пиrimидина (70 мг, 68%): MS (Q1) 416 (M)⁺.

Пример 2: Соединения по изобретению – Группа А

20 Были получены приведенные ниже соединения по изобретению. Нумерация соединений соответствует приведенной выше в таблице 1А.

25 14: 1-(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-4-метансульфонилпiperазин-2-он (100 мг, 0,2 ммоль) преобразовали в 14, используя общую методику А (10 мг, 10%). MS (Q1) 528 (M)⁺

30 68: К 1 г 2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегида добавляли 855 мг 1-ВОС-пiperазина посредством методики В с получением 1,59 г 2-хлор-4-морфолино-6-((Вос-пiperазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина. Затем была образована сырая соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пiperазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина в результате обработки 5 экв. 4 н. HCl в диоксане в растворе ДХМ и последующего выпаривания до сухости.

35 100 мг сырой соли HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пiperазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина обрабатывали 135 мг Вос-глицина посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 31,5 мг 68. MS (Q1) 493,2 (M)⁺.

40 67: 25 мг сырой соли HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пiperазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина обрабатывали 135 мг N,N-диметилглицина посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 7,4 мг 67. MS (Q1) 521,2 (M)⁺.

45 66: 400 мг сырой соли HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пiperазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина обрабатывали 175 мг L-молочной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 212 мг 66. MS (Q1) 508,2 (M)⁺.

5 56: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (50 мг) обрабатывали 5 экв. метилхлорформиата и 6 экв. ДИПЭА в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали в этилацетат насыщенным хлоридом аммония. Водный слой снова экстрагировали один раз ДХМ. Органические вещества объединяли и концентрировали до сухости. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 3,7 мг 56. MS (Q1) 494,2 (M)+.

10 55: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (50 мг) обрабатывали 5 экв. этилхлорформиата и 6 экв. ДИПЭА в 1 мл ДМФ. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали в этилацетат насыщенным хлоридом аммония. Водный слой снова экстрагировали один раз ДХМ. Органические вещества объединяли и концентрировали до сухости. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 35,4 мг 55. MS (Q1) 508,2 (M)+.

15 54: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (50 мг) обрабатывали 3 экв. уксусного ангидрида и 5 экв. ДИПЭА в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали в этилацетат насыщенным хлоридом аммония. Водный слой снова экстрагировали один раз ДХМ. Органические вещества объединяли и концентрировали до сухости. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 20,2 мг 54. MS (Q1) 478,2 (M)+.

20 53: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (50 мг) обрабатывали 5 экв. муравьиной кислоты, 5 экв. EDC и 5 экв. ДИПЭА в 1 мл ДМФ. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 5,1 мг 53. MS (Q1) 464,2 (M)+.

25 52: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (50 мг) обрабатывали 2,5 экв. пивалоилхлорида и 3 экв. ДИПЭА в 1 мл ДХМ. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 36,7 мг 52. MS (Q1) 520,3 (M)+.

30 48: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (50 мг) обрабатывали 2,5 экв. циклопропанкарбонилхлорида и 3 экв. ДИПЭА в 1 мл ДХМ. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 27,2 мг 48. MS (Q1) 504,2 (M)+.

35 107: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 70 мг D-молочной

5 кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (R)-1-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она. MS (Q1) 508,2 (M)+.

10 108: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 75 мг 2-гидроксизомасляной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-она. MS (Q1) 522,2 (M)+.

15 109: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 55 мг гликоловой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанона. MS (Q1) 494,4 (M)+.

20 25 110: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 55 мкл метоксиуксусной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанона. MS (Q1) 508 (M)+.

30 35 40 111: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 70 мкл тетрагидро-2-фуранкарбоновой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона. MS (Q1) 534,3 (M)+.

45 50 40 112: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 100 мг Вос-аминоциклогексанкарбоновой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(1-аминоциклогексил)метанона. MS (Q1) 519,3 (M)+.

55 113: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 140 мг Вос-аланина посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали

методике А с получением (S)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-она. MS (Q1) 507,3 (M)+.

5 114: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метилтиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 140 мг Вос-D-аланина посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали 10 методике А с получением (R)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-она. MS (Q1) 507,3 (M)+.

15 115: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метилтиено[3,2-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 100 мг метансульфонилуксусной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-
20 (метилсульфонил)этанона. MS (Q1) 556,3 (M)+.

25 116: К 700 мг 2-хлор-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-карбальдегида добавляли 645 мг 1-ВОС-пиперазина посредством методики В с получением 1,12 г 2-хлор-4-морфолино-6-((Вос-пиперазин-1-ил)метилтиено[2,3-*d*]пиrimидина. Затем 30 была образована сырая соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метилтиено[2,3-*d*]пиrimидина в результате обработки 5 экв. 4 н. HCl в диоксане в растворе ДХМ и последующего выпаривания до сухости.

35 Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метилтиено[2,3-*d*]пиrimидина (100 мг) обрабатывали 65 мг L-молочной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (S)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она. MS (Q1) 508,2 (M)+.

40 117: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метилтиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 51 мг D-молочной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали 45 методике А с получением (R)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она. MS (Q1) 508,2 (M)+.

45 118: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метилтиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 55 мг 2-гидроксизомасляной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое 50 промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-((2-(1Н-

индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-она. MS (Q1) 522,2 (M)+.

5 119: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 40 мг гликолевой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанона. MS (Q1) 494,4 (M)+.

10 120: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 41 мкл метоксиуксусной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанона. MS (Q1) 508 (M)+.

15 121: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 50 мкл тетрагидро-2-фуранкарбоновой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона. MS (Q1) 534,3 (M)+.

20 122: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 100 мг Вос-2-аминоизомасляной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-амино-2-метилпропан-1-она. MS (Q1) 521,5 (M)+.

25 123: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 100 мг Вос-аминоциклогексанкарбоновой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(1-аминоциклогексил)метанона. MS (Q1) 519,3 (M)+.

30 124: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 93 мг Вос-глициновой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-

50

морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминоэтанона.

MS (Q1) 493,3 (M)+.

5 125: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 100 мг Вос-аланиновой кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (S)-1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-она. MS (Q1) 507,3 (M)+.

10 126: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 100 мг N-Вос-D-аланина посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением (R)-1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-она. MS (Q1) 507,3 (M)+.

15 127: Сырую соль HCl 2-хлор-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-*d*]пиrimидина (75 мг) обрабатывали 100 мг метансульфонилуксусной кислоты посредством методики Б. Затем это сырое промежуточное соединение подвергали методике А с получением 1-(4-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этанона. MS (Q1) 556,3 (M)+.

20 63: 2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид (50 мг) подвергали взаимодействию с 4-гидроксипиперидином, следуя протоколу в общей методике В. Затем сырое вещество использовали в общей методике А с получением 3 мг 63 после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 451 (M)+.

25 64: 2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид (50 мг) подвергали взаимодействию с 3-гидроксипирролидином, следуя протоколу в общей методике В. Затем сырое вещество использовали, следуя общей методике А, с получением 7 мг 64 после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 437 (M)+.

30 65: 2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид (50 мг) растворяли в 2 мл диметилформамида. К этому раствору добавляли 2,6 эквивалента 3-гидроксипиперидина, 3 эквивалента сульфата магния и 0,04 мл уксусной кислоты. Смеси давали перемешиваться в течение 6 часов, после чего добавляли 2,5 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия. После 12 - 16 часов перемешивания реакционную смесь наливали в насыщенный бикарбонат натрия и несколько раз экстрагировали этилацетатом. Это промежуточное хлорсоединение использовали в сыром виде, следуя протоколу для общей методики А, с

получением 6 мг 65 после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 451 (M)+.

5 49: 2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид (175 мг) подвергали взаимодействию с 3-(метансульфонил)пирролидином, следуя протоколу в общей методике В. Затем сырое вещество использовали в общей методике А с получением 177 мг G-34670 после очистки на силикагеле (0 - 15% градиент MeOH в дихлорметане в течение 40 мин, колонка 40 г). MS (Q1) 499.2 (M)+.

10 50: 2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид (200 мг) подвергали взаимодействию в соответствии с методикой В с (S)-4-N-тритил-2-метилпиперазином. Затем сырое вещество растворяли в 10 мл метанола и обрабатывали 0,5 мл концентрированной HCl в течение нескольких часов, после чего подщелачивали NaOH и экстрагировали в EtOAc. После выпаривания сырой реакционной смеси, содержащую 2-хлор-6-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин, растворяли в 10 мл дихлорметана и обрабатывали 0,3 мл дизопропилэтамина и 54 мкл метансульфонилхлорида. После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительно 20 мкл метансульфонилхлорида для преобразования остаточного исходного вещества в продукт. После завершения реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой, а затем очищали на силикагеле, используя градиент MeOH в дихлорметане, с получением 186 мг 2-хлор-6-((S)-4-N-сульфонил-2-метилпиперазин-1-ил)метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидина. 160 мг этого вещества использовали, следуя общей методике Сузуки, и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения 50. MS (Q1) 528 (M)+.

35 1: 2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид (100 мг) подвергали взаимодействию в соответствии с методикой В с (1S,4S)-N-Вос-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептаном с получением 140 мг Вос-защищенного пиперазина после очистки на силикагеле (градиент 25% - 100% EtOAc в гексанах, колонка 12 г). Группу Вос удаляли путем обработки соединения 1,5 ммоль HCl в диоксане. После выпаривания свободный амин сульфонилировали в 3 мл дихлорметана, используя 100 мкл триэтиламина в качестве основания и 35 мкл метансульфонилхлорида. Через два часа реакция была завершена, и смесь экстрагировали дихлорметаном и насыщенным NaCl. Сырое вещество из этой реакционной смеси использовали, следуя общей методике Сузуки, и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 61 мг соединения 1. MS (Q1) 526 (M)+.

40 45 50 75: n-Бутиллитий (9,4 мл, 22,48 ммоль, 2,5 М раствор в гексане) добавляли к смеси 2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидина (3,0 г, 11,74

ммоль) в 60 мл ТГФ при -78°C . Реакционной смеси давали нагреться до -40°C и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор йода (6,0 г, 23,48 5 ммоль) в 10 мл ТГФ. После завершения добавления реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили разбавлением дихлорметаном (300 мл) и экстракцией H_2O (2 x 100 мл). Органический слой промывали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 100 мл), H_2O (2 x 100 мл), высушивали 10 над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 2-хлор-6-йод-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидина (3,4 г, 75%).

2-Хлор-6-йод-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин (150 мг), 2-оксазолидинон (103 мг), трехосновный фосфат калия (250 мг), йодид меди (7 мг), 4 мкл N,N-диметилэтилендиамина в 2 мл 1,4-диоксана нагревали до 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выпаривали, и остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали рассолом (30 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Сырой продукт очищали на ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 20 46 мг 3-(2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)оксазолидин-2-она.

3-(2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)оксазолидин-2-он (46 мг) 25 подвергали сочетанию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом посредством методики А. Продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 8,6 мг 3-(2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)оксазолидин-2-она. MS (Q1) 423 (M)⁺.

73: 2-Хлор-6-йод-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин (150 мг), 90 мкл 2-30 пирролидинона, трехосновный фосфат калия (250 мг), йодид меди (7 мг), 4 мкл N,N-диметилэтилендиамина в 2 мл 1,4-диоксана нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, и остаток разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали рассолом (30 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Сырой продукт очищали на ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 35 53 мг 1-(2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)пирролидин-2-она.

1-(2-Хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил) пирролидин-2-он (35 мг) 40 подвергали сочетанию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом посредством методики А. Продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 19,5 мг 1-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)пирролидин-2-она. MS (Q1) 421 (M)⁺.

81: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 2-фторпиридин-5-бороновой кислотой в общей методике А в масштабе 18,5 ммоль с получением 50 34,2 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ. MS (Q1) 493,1 (M)⁺.

5 80: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-фторфенилбороновой кислотой в общей методике А в масштабе 18,5 ммоль с получением 20,8 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ. MS (Q1) 492,3 (M)+.

10 79: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-(N-метиламинокарбонил)фенилбороновой кислотой в общей методике А в масштабе 18,5 ммоль с получением 7,4 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ. MS (Q1) 531,3 (M)+.

15 78: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 2-фторпиримидин-3-бороновой кислотой в общей методике А в масштабе 18,5 ммоль с получением 23,5 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ. MS (Q1) 493,4 (M)+.

20 77: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с пиримидин-5-бороновой кислотой в общей методике А в масштабе 18,5 ммоль с получением 8,1 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ. MS (Q1) 476,3 (M)+.

25 76: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-метилсульфониламинофенилбороновой кислотой в общей методике А в масштабе 18,5 ммоль с получением 76 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ. MS (Q1) 567,2 (M)+.

30 2: 2-Хлор-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидин (40 мг, 1,0 экв.) растворяли в толуоле/этаноле/воде (4:2:1, 1,6 мл) и обрабатывали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом (59 мг, 2,5 экв.), PdCl₂(PPh₃)₂ (6,8 мг, 0,10 экв.) и карбонатом натрия (36 мг, 3,5 экв.). Флакон герметично закрывали и нагревали при перемешивании в микроволновой печи до 150°C в течение 15 минут. Сырую реакционную смесь концентрировали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидина: MS (Q1) 498 (M)+.

35 45 Пример 3: Следующие соединения по изобретению – группа Б
Были получены приведенные ниже соединения по изобретению. Нумерация соединений соответствует приведенной выше в таблице 1А.

40 5: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин подвергали взаимодействию с пиримидин-5-бороновой

кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

MS (Q1) 476,3 (M)+.

ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2.67 (4H, t (J 4.79), CH_2), 2.81 (3H, s, CH_3), 3.29 (4H, m, CH_2), 3.83 (2H, s, CH_2), 3.89-4.01 (8H, m, CH_2), 7.18 (1H, s, ar), 9.28 (1H, s, ar), 9.67 (2H, s, ar)

11: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с бензолсульфонамид-3-бороновой кислоты пинаконовым эфиром в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (CDCl_3): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 4.81 (2H, br. s), 7.33 (1H, s), 7.62-7.66 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.0), 8.68 (1H, d, J=8.0), 9.02 (1H, s)

(ESI+): MH^+ 553,18.

12: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 4-(гидроксиметил)фенилбороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (ДМСО-d6): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 4.56 (2H, d, J=5.7), 5.23 (1H, t, J=5.7), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.2), 8.38 (2H, d, J=8.2).

(ESI+): MH^+ 504,18.

13: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 3-карбамоилфенилбороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

(ДМСО-d6): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 7.40 (1H, br), 7.42 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=7.7), 8.09 (1H, br), 8.51 (1H, d, J=7.7), 8.38 (1H, s).

(ESI+): MH^+ 517,24.

84: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с пиридин-3-бороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (CDCl_3): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 8.68 (2H, d, $J=5.6$), 9.64 (1H, s).

⁵ (ESI+): MH^+ 475,11.

¹⁰ 47: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-формилфенилбороновой кислотой в общей методике А с получением 3-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин-2-ил]-бензальдегида. В результате обработки этого альдегида боргидридом натрия (2,5 эквивалента) в ¹⁵ этаноле получили желаемое соединение.

²⁰ ^{1H} ЯМР CDCl_3 ЯМР: 1.67 (t, H, OH, $J = 6.08$ Гц), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.27-3.29 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.89-3.90 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.80 (d, 2H, CH_2 , $J = 6.06$ Гц), 7.14 (s, H, ArH), 7.46 (m, 2H, 2 x ArH), 8.38 (m, H, ArH), 8.43 (s, H, ArH).

$\text{MH}^+ = 504,15$.

²⁵ 85: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с N-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилметансульфонамидом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

³⁰ ЯМР: (CDCl_3): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.45 (1H, br. s), 7.27 (2H, d, $J=8.8$), 7.32 (1H, s), 8.44 (2H, d, $J=8.8$).

MS: (ESI+): MH^+ 567,20.

³⁵ 86: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилином в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 4-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин-2-ил]-анилин. Затем это соединение подвергали ⁴⁰ взаимодействию с уксусным ангидридом в дихлорметане и триэтиламине с получением желаемого соединения.

ЯМР: (CDCl_3): 2.20 (3H, s), 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.22 (1H, br. s), 7.32 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.5$), 8.42 (2H, d, $J=8.5$).

ЯМР: (ESI+): MH^+ 531,19.

⁴⁵ 89: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил-метил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолином в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (CDCl_3): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, t, $J=7.0$), 7.75 (1H, t, $J=7.0$), 7.97 (1H, d, $J=7.6$), 8.29 (1H, d, $J=8.4$), 9.17 (1H, d, $J=1.9$), 9.96 (1H, d, $J=2.1$).

MS: (ESI+): $\text{MH}^+ 525,24$.

90: 2-Хлор-6-(4-метилсульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3.2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолином в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (CDCl_3): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90-3.94 (4H, m), 3.96 (2H, s), 4.05-4.10 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.64 (1H, t, $J=7.0$), 7.75 (1H, t, $J=7.0$), 8.06 (1H, d, $J=8.0$), 8.83 (1H, d, $J=8.6$), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS: (ESI+): $\text{MH}^+ 525,23$.

87: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperидин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин подвергали взаимодействию с пиридин-3-бороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (CDCl_3): 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.87 (s, 3H, CH_3), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.82 (s, 2H, CH_2), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.97-3.99 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.16 (s, H, ArH), 7.36-7.39 (m, H, ArH), 8.66-8.69 (m, 2H, 2 x ArH), 9.62 (d, H, ArH, $J = 1.28$ Гц).

MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 475,18$.

91: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperидин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-ацетилфенилбороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (CDCl_3): 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.70 (s, 3H, CH_3), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.82 (s, 2H, CH_2), 3.89-3.92 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.16 (s, H, ArH), 7.55 (t, H, ArH, $J = 7.75$ Гц), 8.03 (d, H, ArH, $J = 7.73$ Гц), 8.64 (d, H, ArH, $J = 7.78$ Гц), 9.01 (s, H, ArH).

MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 516,19$.

93: 1-[3-[6-(4-Метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин-2-ил]-фенил]-этанон обрабатывали боргидридом натрия (2,8 экв.) в этаноле. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

5 ЯМР: (CDCl_3): 1.57 (d, 3H, CH_3), 1.85 (d, H, OH), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH_2),
 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.27-3.28 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.81 (s, 2H, CH_2), 3.88-3.91 (m, 4H, 2 x
 CH_2), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH_2), 5.00-5.03 (m, H, CH), 7.14 (s, H, ArH), 7.42-7.49 (m,
 2H, 2 x ArH), 8.35 (d, H, ArH, J = 7.27 Гц), 8.43 (s, H, ArH).

10 MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 518,27$.

15 94: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-илметил)-4-морфолин-4-
 илтиено[2,3-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-
 20 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолином в общей методике А. В результате очистки
 на силикагеле получили желаемое соединение.

15 ЯМР: (CDCl_3): 2.67-2.69 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.29-3.31 (m, 4H, 2
 x CH_2), 3.85 (s, 2H, CH_2), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.99-4.01 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.22
 (s, H, ArH), 7.63 (t, ArH, J = 7.53 Гц), 7.75 (t, H, ArH, J = 8.31 Гц), 8.03 (d, H, ArH, J =
 25 8.1 Гц), 8.88 (d, H, ArH, J = 8.61 Гц), 9.16 (s, H, ArH), 9.30 (s, H, ArH).

20 MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 525,23$.

25 95: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-илметил)-4-морфолин-4-
 илтиено[2,3-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 3-(4,4,5,5-тетраметил-
 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолином в общей методике А. В результате очистки на
 30 силикагеле получили желаемое соединение.

30 ЯМР: (CDCl_3): 2.66-2.69 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.28-3.31 (m, 4H, 2
 x CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 3.91-3.91 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.01-4.04 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.18
 (s, H, ArH), 7.57 (t, H, ArH, J = 7.27 Гц), 7.74 (t, H, ArH, J = 7.14 Гц), 7.96 (d, H, ArH, J
 = 8.47 Гц), 9.15 (d, H, ArH, J = 2.0 Гц), 9.94 (d, H, ArH, J = 2.0 Гц).

35 MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 525,28$.

35 37: К раствору of 4-метоксибензилового спирта (1,73 г) в ДМСО (10 мл)
 40 при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (500 мг). Реакционную смесь
 перемешивали в течение 75 мин, а затем добавляли раствор 3,5-дибромпиридина
 (3,0 г) в ДМСО (15 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2,5
 ч, а затем давали охладиться до комнатной температуры, гасили водой (60 мл) и
 45 экстрагировали в диэтиловый эфир (3 x 60 мл). Объединенные органические
 вещества промывали рассолом (100 мл), высушивали (MgSO_4), выпаривали в
 вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 3-бром-5-(4-
 50 метоксибензилокси)-пиридина в виде белого твердого вещества (1,76 г).

45 К раствору 3-бром-5-(4-метоксибензилокси)-пиридина (300 мг) в ТГФ (10 мл)
 добавляли триизопропилборат (0,28 мл), и смесь охлаждали до -78°C. Затем
 добавляли *n*-бутиллитий (0,49 мл 2,5 М раствора в гексанах), поддерживая
 50 температуру ниже -65°C. Затем реакционной смеси давали нагреться до -20°C за 1

ч, а затем гасили ее 2 М водной соляной кислотой (2 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры за 1 ч, а затем разбавляли ее водой (25 мл), pH доводили до 7, а затем экстрагировали в этилацетат (3 x 25 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали в вакууме. Затем смесь сырого продукта и пинакона (236 мг) в толуоле (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме, растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали водой (2 x 30 мл) и рассолом (30 мл). Объединенные органические вещества высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали в вакууме с получением 3-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-пиридина в виде беловатого твердого вещества (162 мг).

2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиридин подвергали взаимодействию с 3-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-пиридином в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 2-[5-(4-метоксибензилокси)-пиридин-3-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин. Затем это соединение подвергали взаимодействию с трифторуксусной кислотой в дихлорметане с получением желаемого соединения.

ЯМР: ($CDCl_3$): 2.31 (3H, s, Me), 2.46-2.68 (8H, m, CH_2), 3.73 (2H, s, CH_2), 3.74-3.82 (4H, m, CH_2), 3.94-3.99 (4H, m, CH_2), 7.20 (1H, s, Ar), 8.12 (1H, s, Ar), 8.22 (1H, s, Ar) и 9.07 (1H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH^+ 427,15.

39: 2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловым эфиром в общей методике А. Группу ВОС расщепляли в условиях реакции Сузуки. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: ($CDCl_3$): 13.05 (bs, 1H); 8.31 (bs, 2H); 7.26 (s, 1H); 3.92 (m, 4H); 3.85 (s, 2H); 3.77 (m, 4H); 2.41 (m, 8H); 2.15 (s, 3H).

MS: (ESI+): MH^+ 400,21.

40: 2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин подвергали взаимодействию с 3-формилфенил бороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 3-[6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-бензальдегид. Затем это соединение обрабатывали метилмагния бромидом в ТГФ с получением желаемого соединения.

ЯМР: (CDCl_3): 1.49 (d, $J = 6.5$, 3H), 2.10 (d, $J = 1.7$, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, br, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.98 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.94 (q, $J = 6.4$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

5 MS: (ESI+): $\text{M}^+ 454,27$.

41: 2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин подвергали взаимодействию с 3-формилфенилбороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 3-[6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-бензальдегид. Затем это соединение обрабатывали боргидридом натрия в метаноле с получением желаемого соединения.

15 ЯМР: (CDCl_3): 2.25 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.98 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.71 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).

20 MS: (ESI+): $\text{M}^+ 440,23$.

35: Раствор 4-метоксибензилового спирта (10 г) в эфире (300 мл) встряхивали с бромисто-водородной кислотой, 48% (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным бромидом натрия, высушивали (K_2CO_3), и растворители удаляли в вакууме с получением 4-метоксибензилбромида (13,17 г).

К раствору 3-бром-4-фторфенола (0,59 г) в тетрагидрофуране (7 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,13 г). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли раствор 4-метоксибензилбромида (0,62 г) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и рассолом, затем высушивали (MgSO_4), растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка. Этот сырой остаток очищали, используя флэш-хроматографию, с получением 2-бром-1-фтор-4-(4-метоксибензилокси)-бензола (0,71 г).

К раствору 2-бром-1-фтор-4-(4-метоксибензилокси)-бензола (0,33 г) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота добавляли триизопропилборат (0,29 мл). Смесь охлаждали до -78°C и добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллита в гексанах. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа, затем нагревали до 20°C и гасили 2 М соляной кислотой (водной) (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 7, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем распределяли между этилацетатом и водой, высушивали (MgSO_4), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого

остатка (0,31 г). Смесь этого сырого остатка и пинакона (0,25 г) в толуоле (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в аппарате Дина-Старка. Растворители удаляли в вакууме, затем остаток распределяли между этилацетатом и водой, объединенные органические вещества промывали водой, затем рассолом и высушивали ($MgSO_4$), растворители удаляли в вакууме с получением 2-[2-фтор-5-(4-метоксибензилоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксиборолана (0,28 г).

2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиридин подвергали взаимодействию с 2-[2-фтор-5-(4-метоксибензилоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксибороланом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 2-[2-фтор-5-(4-метоксибензилокси)-фенил]-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин. Затем это соединение подвергали взаимодействию с трифторуксусной кислотой в дихлорметане с получением желаемого соединения.

ЯМР: 400 МГц; $CDCl_3$: 2.34 (3H, s); 2.58 (8H, m); 3.84 (2H, s); 3.90 (4H, t, $J=4.8$ Гц); 4.04 (4H, t, $J=4.8$ Гц); 6.84 (1H, m); 7.02 (1H, t, $J=9.6$ Гц); 7.30 (1H, s); 7.57 (1H, m).

MS: (ESI+): MH^+ 444.

36: Раствор 4-метоксибензилового спирта (10 г) в эфире (300 мл) встряхивали с бромисто-водородной кислотой, 48% (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным бромидом натрия, высушивали (K_2CO_3), и растворители удаляли в вакууме с получением 4-метоксибензилбромида (13,17 г).

К раствору 5-бром-2,3-дифторфенола (1,0 г) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,20 г). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли раствор 4-метоксибензилбромида (0,96 г) в тетрагидрофуране (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и рассолом, затем высушивали ($MgSO_4$), растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка. Этот сырой остаток очищали, используя флэш-хроматографию, с получением 5-бром-1,2-дифтор-3-(4-метокси-бензилокси)-бензола (0,76 г).

К раствору 5-бром-1,2-дифтор-3-(4-метоксибензилокси)-бензола (0,35 г) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота добавляли триизопропилборат (0,29 мл). Смесь охлаждали до $-78^\circ C$ и добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллита в гексанах. Реакционную смесь перемешивали при $-40^\circ C$ в течение 1 часа, затем нагревали до $20^\circ C$ и гасили 2 М соляной кислотой (водной) (2 мл). Реакционную

смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 7, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем распределяли между этилацетатом и водой, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка (0,31 г). Смесь этого сырого остатка и пинакона (0,25 г) в толуоле (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в аппарате Дина-Старка. Растворители удаляли в вакууме, затем остаток распределяли между этилацетатом и водой, объединенные органические вещества промывали водой, затем рассолом и высушивали ($MgSO_4$), растворители удаляли в вакууме с получением 2-[3,4-дифтор-5-(4-метоксибензилокси)-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана (0,28 г).

2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин подвергали взаимодействию с 2-[3,4-дифтор-5-(4-метоксибензилокси)-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксабороланом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 2-[3,4-дифтор-5-(4-метоксибензилокси)-фенил]-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолинилтиено[3,2-d]пиридин. Затем это соединение подвергали взаимодействию с трифторуксусной кислотой в дихлорметане с получением желаемого соединения.

ЯМР: 400 МГц; $CDCl_3$: 2.36 (3H, s); 2.67 (8H, m); 3.84 (2H, s); 3.90 (4H, t, $J=4.7$ Гц); 4.00 (4H, t, $J=4.7$ Гц); 7.24 (1H, s); 7.80 (1H, m); 7.90 (1H, d, $J=7.6$ Гц).

MS: (ESI+): MH^+ 462.

33: Раствор 4-метоксибензилового спирта (10 г) в эфире (300 мл) встряхивали с бромисто-водородной кислотой, 48% (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным бромидом натрия, высушивали (K_2CO_3), и растворители удаляли в вакууме с получением 4-метоксибензилбромида (13,17 г).

К раствору 5-бром-2-хлорфенола (1,0 г) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,20 г). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли раствор 4-метоксибензилбромида (0,97 г) в тетрагидрофуране (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и рассолом, затем высушивали ($MgSO_4$), растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка. Этот сырой остаток очищали, используя фланш-хроматографию, с получением 4-бром-1-хлор-2-(4-метоксибензилокси)-бензола (0,96 г).

К раствору 4-бром-1-хлор-2-(4-метоксибензилокси)-бензола (0,35 г) в тетрагидрофuranе (10 мл) в атмосфере азота добавляли триизопропилборат (0,29 мл). Смесь охлаждали до -78°C и добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллита в гексанах. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа, затем нагревали до 20°C и гасили 2 М соляной кислотой (водной) (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 7, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем распределяли между этилацетатом и водой, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка (0,31 г). Смесь этого сырого остатка и пинакона (0,25 г) в толуоле (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в аппарате Дина-Старка. Растворители удаляли в вакууме, затем остаток распределяли между этилацетатом и водой, объединенные органические вещества промывали водой, затем рассолом и высушивали ($MgSO_4$), растворители удаляли в вакууме с получением 2-[4-хлор-3-(4-метоксибензилокси)-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана (0,28 г).

2-Хлор-6-(4-метилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 2-[4-хлор-3-(4-метоксибензилокси)-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксабороланом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили 2-[4-хлор-3-(4-метоксибензилокси)-фенил]-6-(4-метилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин. Затем это соединение подвергали взаимодействию с трифторуксусной кислотой в дихлорметане с получением желаемого соединения.

ЯМР: 400 МГц; $CDCl_3$: 2.25 (3H, s); 2.50 (8H, m); 3.77 (2H, s); 3.82 (4H, t, $J=4.9$ Гц); 3.98 (4H, t, $J=5.0$ Гц); 7.23 (1H, s); 7.32 (1H, d, $J=8.4$ Гц); 7.93 (1H, d, $J=8.4$ Гц); 8.04 (1H, s).

MS: (ESI+): MH^+ 460.

16: К 2-метилбензимидазолу (75 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 23 мг). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 2-хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин (242 мг), и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали рассолом. Органическую фракцию концентрировали в вакууме и очищали, используя флэш-хроматографию, с получением соединения, указанного в заголовке.

[$M+H]^+$ 528,21.

(400 МГц CDCl_3): 2.68 (4H, t (J 4.80), CH_2), 2.81 (3H, s, CH_3), 2.94 (3H, s, CH_3), 3.30 (4H, t (J 4.61), CH_2), 3.83 (2H, s, CH_2), 3.88-4.00 (8H, m, CH_2), 7.19 (1H, s, ar), 7.31 (1H, m, ar), 7.70-7.73 (1H, m, ar), 8.10-8.12 (1H, m, ar).

5 88: 6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-2-(2-метилимидазол-1-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин был получен подобно вышеописанному соединению, используя 2-метилимидазол и 2-хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин.

10 (CDCl₃): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.93 (1H, d, J=1.6), 7.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=1.6).

15 (ESI+): M⁺ 478,17.

101: 6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-2-(2-метилбензоимидазол-1-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин был получен подобно вышеописанному соединению, используя 2-метилбензимидазол и 2-хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин.

20 (ESI+): M⁺

25 (CDCl₃): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.71-7.75 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m).

30 Пример 4: Соединения по изобретению – группа В

Были получены приведенные ниже соединения по изобретению. Нумерация соединений соответствует приведенной выше в таблице 1А.

3: К 1-Вос-4-пиперидону (10 г) в этаноле, перемешиваемому при 0°C, добавляли порциями боргидрид натрия (9,45 г). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали хлороформом. Объединенные органические вещества промывали рассолом и высушивали (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме с получением 9,2 г 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира.

40 К 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутиловому эфиру (9,2 г) в дихлорметане (170 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли метансульфонилхлорид (5,33 мл) и триэтиламин (10,24 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между хлороформом и водой. Объединенные органические вещества промывали рассолом и высушивали (MgSO₄).

Растворитель удаляли в вакууме с получением 14 г 4-метансульфонилпиперидинкарбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира.

Смесь 4-метансульфонилпиперидинкарбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (2,82 г), тиоацетата (2,31 г) и ДМФ (40 мл) перемешивали при 60°C. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и рассолом. Объединенные органические вещества высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме. Полученную в результате сырую смесь очищали флэш-хроматографией с получением 4-ацетилсульфанилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (1,8 г).

4-Ацетилсульфанилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (400 мг) перемешивали в уксусной кислоте (3 мл) и воде (3 мл) при 0°C. Через реакционную смесь барботировали газ хлор. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой с получением осадка, который собирали фильтрованием с получением 4-хлорсульфонилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (295 мг).

К раствору 4-хлорсульфонилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (295 мг) в дихлорметане, перемешиваемому при 0°C, добавляли триэтиламин (96 мкл) и морфолин (55 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили водой и экстрагировали в дихлорметан. Объединенные органические вещества промывали рассолом и высушивали ($MgSO_4$). Растворитель удаляли в вакууме с получением 4-(морфолин-4-сульфонил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (120 мг).

К раствору 4-(морфолин-4-сульфонил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в дихлорметане (10 мл) и метаноле (10 мл) добавляли 2 М хлорид водорода в эфире (2 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворители удаляли в вакууме с получением 4-(пиперидин-4-сульфонил)-морфолина соли гидрохлорид.

В результате взаимодействия с 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом, используя методику В, получили 1-(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-пиперидин-4-сульфокислоты диметиламида. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

(M+H)⁺ 542,28.

(400 МГц $CDCl_3$): 1.95-2.04 (4H, m, CH_2), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH_2), 2.94 (6H, s, CH_3), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH_2), 3.85 (2H, s, CH_2), 3.92-3.95

(4H, m, CH₂), 4.08-4.15 (4H, m, CH₂), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH).

Приведенные ниже соединения были получены аналогично, используя соответствующий амин.

27: 1-[2-(1Н-Индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-илметил]-пиперидин-4-сульфокислоты диметиламида был получен, как описано выше, используя пиперидин-4-сульфокислоты диметиламида соль гидрохлорид.

(M+H)⁺ 542,28.

(400 МГц CDCl₃): 1.95-2.04 (4H, m, CH₂), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH₂), 2.94 (6H, s, CH₃), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH₂), 3.85 (2H, s, CH₂), 3.92-3.95 (4H, m, CH₂), 4.08-4.15 (4H, m, CH₂), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH).

22: 1-[2-(1Н-Индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-илметил]-пиперидин-4-сульфокислоты метиламида был получен, как описано выше, используя пиперидин-4-сульфокислоты метиламина соль гидрохлорид.

MH⁺ = 528,24.

400 МГц ¹Н ЯМР CDCl₃: 1.60-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.90-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1-2.2 (m, 2H, CH₂), 2.58 (d, 3H, CH₃, J = 4.76 Гц), 2.95-3.05 (m, 2H, CH₂), 3.80-3.85 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.88 (s, 2H, CH₂), 3.95-4.05 (m, 4H, 2 x CH₂), 6.90 (m, H, ArH), 7.45 (m, H, ArH), 7.64 (d, H, ArH, J = 8.21 Гц), 8.2 (d, H, ArH, J = 7.2 Гц), 8.86 (s, H, ArH), 13.15 (sbr, H, NH).

24: 2-(1Н-Индазол-4-ил)-6-[4-(4-метилпиперазин-1-сульфонил)-пиперидин-1-илметил]-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин был получен, как описано выше, используя 1-метил-4-(пиперидин-4-сульфонил)-пиперизина соль гидрохлорид.

400 МГц ¹Н ЯМР CDCl₃: 1.90-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.15 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.45-2.55 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.90-3.09 (m, H, CH), 3.05-3.15 (m, 2H, CH₂), 3.38-3.43 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.35 (s, H, ArH), 7.49 (t, H, ArH, J = 7.6 Гц), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.33 Гц), 8.27 (d, H, ArH, J = 7.53 Гц), 9.00 (s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).

MH⁺ = 597,25.

18: 1-[2-(1Н-Индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-илметил]-пиперидин-4-сульфокислоты (2-метоксиэтил)-метиламида был получен, как описано выше, используя пиперидин-4-сульфокислоты (2-метоксиэтил)-метиламида соль гидрохлорид.

(CDCl₃): 1.98-2.10 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-

3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.3$), 8.38 (1H, d, $J=7.6$), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br).

(ESI+): МН+ 586.

5 19: 1-[2-(1Н-Индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-пиперидин-4-сульфокислоты диметиламид был получен, как описано выше, используя пиперидин-4-сульфокислоты диметиламида соль гидрохлорид.

10 ЯМР: 1.9-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.0-2.2 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.94 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.95-3.0 (m, H, CH), 3.05-3.10 (m, 2H, CH₂), 3.79 (s, 2H, CH₂), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, $J = 7.79$ Гц), 7.59 (d, H, ArH, $J = 8.23$ Гц), 8.32 (d, H, ArH, $J = 7.34$ Гц), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

15 МН+ = 542,19.

20 20: 1-[2-(1Н-Индазол-4-ил)-7-метил-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил]-пиперидин-4-сульфокислоты диметиламид был получен, как описано выше, используя пиперидин-4-сульфокислоты диметиламида соль гидрохлорид.

25 ЯМР: 1.98-2.08 (4H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.94 (6H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.3$), 8.38 (1H, d, $J=7.6$), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br).

(ESI+): МН+ 556.

30 21: Смесь 4-метансульфонилоксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (1,015 г) и тиометоксида натрия (635 мг) нагревали до 80°C в диметилформамиде (10 мл). Через 4 ч реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, а затем очищали флэш-хроматографией с получением 4-метилсульфанилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (600 мг). К раствору 4-метилсульфанилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (600 мг) в хлороформе (15 мл) добавляли тСРВА (1,46 г). После перемешивания в течение 2 суток реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали (MgSO₄), и растворитель удаляли в вакууме с получением 4-метансульфонилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (505 мг) в виде белого твердого вещества.

45 В результате обработки этого соединения HCl в дихлорметане/метаноле получили 4-метансульфонилпиперидин, который выделили в виде соли гидрохлорид.

50 В результате взаимодействия с 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегидом, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-

метансульфонилпиперидин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин.

Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

⁵ ¹Н ЯМР CDCl₃: 1.9-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1-2.2 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.84 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.15-3.20 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.95 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.0-4.05 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.78), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.32 Гц), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.21 Гц), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

¹⁰ MH⁺ = 513,19.

Приведенное ниже соединение было получено аналогично:

23: (ESI+): MH⁺ 527.

¹⁵ (CDCl₃): 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.24 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.88-2.95 (1H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br).

²⁰ 45: В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-метил-4-(метиламино)пиперидином, используя методику В, получили (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-метил-(1-метилпиперидин-4-ил)-амин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

²⁵ ¹Н ЯМР 400 МГц ДМСО: 13.2 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 7.65 (d, 1H, J=7.3 Гц); 7.46 (t, 2H, J=7.7 Гц); 3.90 (m, CH₂х4); 3.93 (s, 2H); 2.79 (d, 2H, J=11.2); 2.40 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 1.68 (m, CH₂х3).

M/S (m+1) = 478,3; LC чистота >95% purity

9: К раствору пиперазина (1 г) и триэтиламина (1,78 мл) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям трифторметансульфонилхлорид (1,24 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным рассолом (2 x 40 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением 1-трифторметансульфонилпиперазина в виде бледно-желтого твердого вещества (1,92 г, 76%).

⁴⁰ В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-трифторметансульфонилпиперазином, используя методику В, получили 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-(4-трифторметансульфонилпиперазин-1-илметил)-тиено[3,2-d]пиrimидин. Это

⁴⁵ 50

соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию

[M+H]⁺ 568,23.

ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): 2.67-2.72 (4H, m, CH₂), 3.53-3.64 (4H, m, CH₂), 3.90-3.98 (6H, m, CH₂), 4.08-4.14 (4H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.48 (1 H, t, J 8.23, Ar), 7.53 (1 H, d, J 8.28, Ar), 8.27 (1H, d, J 7.33, Ar), 9.02 (1 H, s, Ar) и 10.11 (1H, s, NH).

4: К раствору (S)-метилпиперазина (400 мг) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (871 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 40 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным рассолом (40 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением (S)-3-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в виде белого твердого вещества (669 мг, 84%).

К раствору (S)-3-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (669 мг) и триэтиламина (0,56 мл) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,28 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением (S)-4-метансульфонил-3-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в виде бледно-желтого твердого вещества (924 мг, 99%).

К раствору (S)-4-метансульфонил-3-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (924 мг) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям HCl (6,65 мл 2 М раствора в диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем образовавшийся осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением (S)-1-метансульфонил-2-метилпиперазина соли гидрохлорид в виде белого твердого вещества (583 мг, 82%).

В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегидом и (S)-1-метансульфонил-2-метилпиперазина солью гидрохлорид, используя методику В, получили 2-хлор-6-((S)-4-метансульфонил-3-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флаш-хроматографию.

ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): 1.42 (3H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1H, td, J 11.42 и 3.45), 2.43 (1H, dd, J 3.62 и 11.23), 2.76 (1H, d, J 11.17), 2.88 (3H, s, Me), 2.91 (1H, d, J 11.54), 3.34 (1H, td, J 12.01 и 3.04), 3.59 (1H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6H, m, CH₂), 4.08-4.12 (6H, m, CH₂), 7.39 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.19, Ar), 7.60 (1H, t, J 8.29, Ar), 8.25 (1H, d, J 6.96, Ar), 9.01 (1H, s, Ar) и 10.12 (1H, s, NH).

[M+H]⁺ 528,26.

Приведенное ниже соединение было получено аналогично, используя 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид.

96: (400 МГц, CDCl₃): 1.34 (3H, d (J 6.77), CH₃), 2.25-2.35 (2H, m, CH₂), 2.70 (1H, d, CH), 2.80 (3H, s, CH₃), 2.90 (1H, d, CH), 3.25-3.30 (1H, m, CH), 3.42 (1H, d, CH), 3.55 (1H, m, CH), 3.67 (1H, d, CH), 3.76 (1H, d, CH), 3.86-3.93 (8H, m, CH₂), 7.09 (1H, s, ar), 7.44-7.46 (1H, m, ar), 7.52 (1H, d, ar), 8.25 (1H, d (J 7.56) ar), 8.96 (1H, s, ar), 10.00 (1H, b, NH).

(M+H)⁺ 528,24.

10: Это соединение было получено аналогично вышеописанному соединению, используя (R)-метилпиперазин в качестве исходного вещества.

ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): 1.42 (3H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1H, td, J 11.42 и 3.45), 2.43 (1H, dd, J 3.62 и 11.23), 2.76 (1H, d, J 11.17), 2.88 (3H, s, Me), 2.91 (1H, d, J 11.54), 3.34 (1H, td, J 12.01 и 3.04), 3.59 (1H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6H, m, CH₂), 4.08-4.12 (6H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.60 (1H, t, J 8.31, Ar), 8.27 (1H, d, J 6.79, Ar), 9.01 (1H, s, Ar) и 10.20 (1H, s, NH).

[M+H]⁺ 528,27.

Приведенное ниже соединение было получено аналогично, используя 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид.

98: (M+H)⁺ 528,23.

ЯМР: (400МГц CDCl₃): 1.25-1.28 (1H, m, CH), 1.42 (3H, d (J 6.71), CH₃), 1.54 (1H, s, CH), 2.29-2.40 (2H, m, CH), 2.77 (1H, d (J 11.1), CH), 2.87 (3H, s, CH₃), 2.95 (1H, d (J 11.25), CH), 3.30-3.36 (1H, m, CH), 3.60 (1H, d, (J 12.75), CH), 3.72 (1H, d (J 14.18), CH), 3.85 (2H, d (J 14.13), CH₂), 3.92-4.01 (8H, m, CH₂), 4.12-4.13 (1H, m, CH), 7.16 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.75, ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 7.29), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH).

8: К раствору пиперазина (1 г) и триэтиламина (1,78 мл) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям 2-пропансульфонилхлорид (1,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным рассолом (2 x

40 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением 1-(пропан-2-сульфонил)-пiperазина в виде белого твердого вещества (1,87 г, 84%).

5 В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-(пропан-2-сульфонил)-пiperазином, используя методику В, получили 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-[4-(пропан-2-сульфонил)-пiperазин-1-илметил]-тиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение подвергали 10 методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

[M+H]⁺ 542,22.

15 ЯМР: (400 МГц, CDCl_3): 1.28 (6H, d, J 6.84, Me), 2.51-2.61 (4H, m, CH_2), 3.13 (1H, septet, J 6.93, CH), 3.35-3.60 (4H, m, CH_2), 3.81 (2H, s, CH_2), 3.83-3.90 (4H, m, CH_2), 3.96-4.04 (4H, m, CH_2), 7.32 (1H, s, Ar), 7.40 (1H, t, J 8.20, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.22, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.32, Ar), 8.92 (1H, s, Ar) и 10.26 (1 H, s, Ar).

20 Приведенное ниже соединение было получено аналогично, используя 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегид.

25 97: ЯМР: (400МГц, CDCl_3): 1.24 (1H, m, CH), 1.36 (6H, d (J 6.84), CH_3), 2.62 (4H, m, CH_2), 3.44-3.49 (4H, m, CH_2), 3.82 (2H, s, CH_2), 3.93-4.00 (8H, m, CH_2), 7.17 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.59 (1H, m, ar), 8.32 (1H, d (J 6.69), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH).

(M+H)⁺ 542,24.

30 7: К раствору цис-2,6-диметил-пiperазина (600 мг) и триэтиламина (0,80 мл) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,43 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением (3S,5R)-1-метансульфонил-3,5-диметилпiperазина в виде белого твердого вещества (817 мг, 81%).

35 40 В результате взаимодействия между 6-(бромметил)-2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидином и (3S,5R)-1-метансульфонил-3,5-диметилпiperазином, используя карбонат калия и ацетонитрил, получили 2-хлор-6-((2S,6R)-4-метансульфонил-2,6-диметилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

45 50 [M+H]⁺ 542,24.

ЯМР: (400 МГц, CDCl_3): 1.18 (6H, d, J 6.90, Me), 2.48-2.52 (2H, m, CH_2), 2.72 (3H, s, SO_2Me), 2.78-2.88 (2H, m, CH_2), 3.51-3.56 (2H, m, CH_2), 3.81-3.88 (4H, m, CH_2), 3.96-4.02 (4H, m, CH_2), 4.12 (2H, s, CH_2), 7.28 (1H, s, Ar), 7.42 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.49 (1H, d, J 8.31, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.26, Ar), 8.94 (1H, s, Ar) и 10.08 (1H, s, NH).

Приведенное ниже соединение было получено аналогично, используя 2-хлор-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегид.

102: ЯМР: (400 МГц, CDCl_3): 1.19-1.24 (6H, m, CH_3), 2.61 (2H, t (J 10.72), CH_2), 2.80 (3H, s, CH_3), 2.88-2.90 (2H, m, CH_2), 3.59 (2H, d (J 10.46), CH_2), 3.93-4.00 (8H, m, CH_2), 4.14 (2H, s, CH_2), 7.12 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.80), ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 6.73), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH).

15 6: В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегида и цис-2,6-диметилпиперазина, используя методику В, получили 2-хлор-6-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение обрабатывали 20 метансульфонилхлоридом, используя стандартные условия, с получением 2-хлор-6-((3R,5S)-4-метансульфонил-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидина. Это соединение подвергали методике А с получением 25 желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

[M+H]⁺ 542,25.

30 (400 МГц, CDCl_3): 1.52 (6H, d, J 6.93, Me), 2.33 (2H, dd, J 11.37 и 4.34, CH_2), 2.81 (2H, d, J 11.15, CH_2), 2.89 (3H, s, SO_2Me), 3.86 (2H, s, CH_2), 3.88-3.94 (4H, m, CH_2), 4.05-4.13 (6H, m, CH_2), 7.40 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.20, Ar), 7.58 (1H, d, J 8.29, Ar), 8.27 (1H, d, J 7.32, Ar), 9.02 (1H, s, Ar) и 10.14 (1H, s, Ar).

35 92: К 1-ВОС-гомопиперизину (0,8 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,34 мл) и триэтиламин (0,68 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Затем объединенные органические 40 экстракты промывали рассолом и высушивали (MgSO_4). Растворитель удаляли в вакууме с получением 1,23 г сырого 4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

45 Сырой 4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (1,23 г) перемешивали в безводном метаноле (10 мл). Добавляли 2 М хлорид водорода в эфире (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут образовался осадок, добавление 50 безводного метанола (5 мл) вызвало его растворение. Реакционную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме с получением 1,06 г 1-метансульфонил-[1,4]диазепана соли гидрохлорид.

5 В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегидом и 1-метансульфонил-[1,4]диазепана солью гидрохлорид, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя фланш-хроматографию.

15 ЯМР: (400 МГц, CDCl_3): 1.26 (3H, s, CH_3), 1.96 (2H, m, CH_2), 2.86-2.88 (4H, m, CH_2), 3.49-3.52 (4H, m, CH_2), 3.92-3.94 (4H, m, CH_2), 4.03 (2H, s, CH_2), 4.08-4.11 (4H, m, CH_2), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J (7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH).

20 $(\text{M}+\text{H})^+$ 528,23.

94: К смеси изобутиральдегида (9,5 мл) и диоксана (0,38 мл) в диэтиловом эфире (40 мл) при комнатной температуре добавляли бром (0,11 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям бром (5,1 мл). 25 Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем наливали в ледяную воду (250 мл). К смеси постепенно добавляли карбонат натрия (6 г) при энергичном перемешивании. Затем органическую фазу отделяли, высушивали (MgSO_4) и подвергали дистилляции, используя аппарат Kugelrohr, с получением 2-бром-2-метилпропиональдегида в виде бесцветного масла (3,794 г).

30 К раствору этилендиамина (8,40 мл) в толуоле (20 мл) при 0°C добавляли 2-бром-2-метилпропиональдегид (3,794 г). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры две фазы разделяли, и нижнюю фазу экстрагировали толуолом (2 x 30 мл). Затем толуольную фазу концентрировали и подвергали дистилляции, 35 используя аппарат Kugelrohr, с получением 6,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиразина (1,56 г).

40 К раствору 6,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиразина (1,56 г) в этаноле (100 мл) добавляли Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с баллоном водорода. Затем смесь фильтровали через целллит, и фильтрат 45 концентрировали и подвергали дистилляции, используя аппарат Kugelrohr, с получением 2,2-диметилпиперазина в виде бесцветного масла, которое 50 отвердевало при стоянии (1,23 г).

5 К раствору 2,2-диметилпиперазина (400 мг) и триэтиламина (0,59 мл) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 1-метансульфонил-10 3,3-диметилпиперазина в виде белого твердого вещества (412 мг, 61%).

15 В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-метансульфонил-3,3-диметилпиперазином, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-метансульфонил-2,2-диметилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

20 (400 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (6H, s, Me), 2.62-2.68 (2H, m, CH_2), 2.72 (3H, s, Me), 2.95 (2H, s, CH_2), 3.12-3.18 (2H, m, CH_2), 3.81-3.90 (6H, m, CH_2), 3.98-4.04 (4H, m, CH_2), 7.32 (1H, s, Ar), 7.42 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.50 (1H, d, J 8.23, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.18, Ar), 8.92 (1H, s, Ar) и 9.98 (1H, s, NH).

25 $[M+H]^+$ 542,25.

30 100: К раствору 2,2-диметилпиперазина (400 мг) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли ди-*трем*-бутилдикарбонат (766 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 40 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным рассолом (40 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 3,3-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира в виде белого твердого вещества (720 мг, 96%).

35 К раствору 3,3-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира (720 мг) и триэтиламина (0,59 мл) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 4-метансульфонил-3,3-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира в виде белого твердого вещества (914 мг, 93%).

40 45 К раствору 4-метансульфонил-3,3-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира (914 мг) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по

5 каплям HCl (6,65 мл 2 М раствора в диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем образовавшийся осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением 1-метансульфонил-
2,2-диметилпиперазина соли гидрохлорид в виде белого твердого вещества (540 мг, 75%).

10 В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-метансульфонил-2,2-диметилпиперазина солью гидрохлорид, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-метансульфонил-3,3-диметил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного
15 соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

20 (400 МГц, CDCl_3): 1.49 (6H, s, Me), 2.28 (2H, s, CH_2), 2.55-2.58 (2H, m, CH_2), 2.88 (3 H, s, Me), 3.44-3.48 (2H, m, CH_2), 3.76 (2H, s, CH_2), 3.82-3.89 (4H, m, CH_2), 4.01-4.08 (4H, m, CH_2), 7.29 (1H, s, Ar), 7.41 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.52 (1H, d, J 8.24, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.21, Ar), 8.96 (1H, s, Ar) и 10.02 (1H, s, NH).

25 [M+H]⁺ 542,27.

29: В результате взаимодействия между N-BOC-пиперазином и 30 метансульфонилхлоридом в дихлорметане и триэтиламине получили 4-метансульфонилпиперазин-1-карбоновой кислоты *трем-бутиловый* эфир. В результате расщепления защитной группы BOC, используя HCl (2 М) в дихлорметане, получили 1-метансульфонилпиперазина соль HCl.

35 В результате взаимодействия между 1-метансульфонилпиперазина солью HCl и 2-хлор-7-метил-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-7-метил-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

40 ЯМР: (CDCl_3): 2.55 (3H, s), 2.71-2.75 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.90-3.93 (4H, m), 4.06-4.10 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d, J =8.3), 8.37 (1H, d, J =6.8), 9.18 (1H, s), 10.05 (1H, br).

45 (ESI+): MH⁺ 528 (100%).

31: В результате взаимодействия между 1-метилпиперазином и 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегидом, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя флэш-хроматографию.

400 МГц ^1H ЯМР CDCl_3 : 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.50 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.60 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.16 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.39 Гц), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.29 Гц), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.37 Гц), 9.03 (s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).

$\text{MH}^+ = 450,18$.

5 57: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-
10 илтиено[2,3-d]пиrimидин (см. промежуточные соединения) подвергали методике А.
Конечное соединение очищали, используя флэш-хроматографию.

15 400 МГц ^1H ЯМР CDCl_3 : 2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.81 (s, 3H, CH_3), 3.30 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.17 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.81 Гц), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.31 Гц), 8.31 (d, H, ArH, J = 6.98 Гц), 10.12 (sbr, H, NH).

$\text{MH}^+ = 514,10$.

20 43: К раствору N-BOC-пiperазина (1,06 г) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20 мл) при 0°C добавляли 2 М HCl в эфире (3,14 мл). Через 1 ч растворитель удаляли в вакууме с получением белого твердого вещества. Это вещество растворяли в воде и добавляли NaCN (280 мг). К этой смеси добавляли раствор ацетона (420 мкл) в воде (2 мл). Полученное в результате перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 4-(цианодиметилметил)-пiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (77%).

25 35 К раствору 4-(цианодиметилметил)-пiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (1 г) и K_2CO_3 (100 мг) в сухом ДМСО (20 мл) при 0°C добавляли по каплям 27,5% пероксид водорода (2 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 40°C в течение ночи, затем разбавляли водой с получением твердого вещества. Это вещество собирали, промывали и высушивали с получением 4-(1-карбамоил-1-метилэтил)-пiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (806 мг). В результате последующей обработки 2 М HCl в эфире получили 2-пiperазин-1-ил-изобутирамида дигидрохлорид (100%).

40 45 В результате восстановительного аминирования 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегида 2-пiperазин-1-ил-изобутирамида дигидрохлоридом в соответствии с общей методикой В получили 2-[4-(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-пiperазин-1-ил]-изобутирамид после очистки на силикагеле.

50

5 2-[4-(2-Хлор-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-
пиперазин-1-ил]-изобутирамид подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-
тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В
результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

10 ЯМР: (CDCl_3): 1.24 (s, 6H, 2 x CH_2), 2.55-2.65 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.85 (s, 2H,
15 CH_2), 3.90-3.92 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.07-4.09 (m, 4H, 2 x CH_2), 5.35 (m, H, NH), 7.09 (m,
20 H, NH), 7.37 (s, H, ArH), 7.48 (t, H, ArH, J = 7.72 Гц), 7.57 (d, H, ArH, J = 8.22 Гц), 8.26
(d, H, ArH, J = 7.14 Гц), 9.0 (s, H, ArH, 10.4 (sbr, H, NH).

MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 521,27$.

25 44: К раствору пиперидона (317 мг) и карбоната калия (530 мг) в
ацетонитриле при комнатной температуре (20 мл) добавляли 2-
бромэтилметиловый эфир (0,48 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным
холодильником в течение 16 ч, давали ей охладиться до комнатной температуры, а
затем выпаривали в вакууме. Затем остаток повторно растворяли в дихлорметане
20 (20 мл) и промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), высушивали (MgSO_4) и
выпаривали в вакууме с получением 1-(2-метоксиэтил)-пиперидин-4-она в виде
бесцветного масла (171 мг).

25 К сусpenзии 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-
карбальдегида (1,0 г) и молекулярных сит в метаноле (20 мл) при комнатной
30 температуре добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и раствор метиламина (219 мг) в
метаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
течение 24 ч. Затем добавляли порциями боргидрид натрия (542 мг), и
реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 30
35 мин. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором
гидрокарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2 x 10 мл).
Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл), высушивали
(MgSO_4) и выпаривали в вакууме с получением (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-
d]пиrimидин-6-илметил)-метиламина в виде белого твердого вещества (0,95 г).

40 Затем (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-
метиламин подвергали взаимодействию с 1-(2-метоксиэтил)-пиперидин-4-оном в
общей методике В. В результате очистки на силикагеле получили (2-хлор-4-
45 морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-[1-(2-метоксиэтил)-пиперидин-4-
ил]-метиламин.

50 Затем (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-[1-(2-
метоксиэтил)-пиперидин-4-ил]-метиламин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-

тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили соединение, указанное в заголовке.

ЯМР: ДМСО: 13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.3$ Гц); 7.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Гц); 7.45 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.94 (s, 2H); 3.82 (m, 4H); 3.38 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.94 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.35 (m, 2H).

32: Газ хлорид водорода (4 г) барботировали через метанол (120 мл) при 0°C. Затем добавляли пролин (3,80 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч, а затем выпаривали в вакууме с получением пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира соли гидрохлорид в виде белого твердого вещества (5,5 г).

К суспензии пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира соли гидрохлорид (5,5 г) в ацетонитриле (90 мл) добавляли триэтиламин (10,2 мл) и дитрет-бутилдикарбонат (8,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем выпаривали в вакууме. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (40 мл) и промывали рассолом (40 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 2-метилового эфира в виде желтого масла (6,33 г).

К раствору пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 2-метилового эфира (3,5 г) в толуоле (40 мл) при -78°C добавляли по каплям дизобутилалюмогидрид (20 мл 1,5 М раствора в гексанах), поддерживая температуру ниже -65°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем гасили метанолом (10 мл). Затем смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), добавляли калия натрия тартрата тетрагидрат, и смесь энергично перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем две фазы разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Затем объединенные органические вещества промывали рассолом (100 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 2-формилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира в виде бледно-желтого масла (2,687 г).

К суспензии 2-формилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (2,68 г) в метаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли раствор метиламина (831 мг) в метаноле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, а затем добавляли боргидрид натрия (760 мг) и молекулярные сита. После перемешивания при комнатной температуре в

5 течение 2 ч реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (30 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали в вакууме с получением 2-метиламинометилпирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в виде бледно-желтого масла (2,56 г).

10 К раствору 2-метиламинометилпирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (500 мг) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,36 мл) и метансульфонилхлорид (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а 15 затем распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (30 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 2-
20 [(метансульфонилметиламино)-метил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в виде белого твердого вещества (0,63 г).

25 К раствору 2-[(метансульфонилметиламино)-метил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (0,63 г) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид водорода (3,0 мл 2 М раствора в диэтиловом эфире). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, а затем выпаривали в вакууме с получением N-метил-
30 N-пирролидин-2-илметилметансульфонамида в виде кристаллического твердого вещества (0,49 г).

35 К смеси 6-бромметил-2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидина (0,50 г) и N-метил-N-пирролидин-2-илметилметансульфонамида (390 мг) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (490 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, а затем давали охладиться до комнатной температуры. Затем 40 реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (30 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением N-[1-(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-пирролидин-2-илметил]-N-
45 метилметансульфонамида в виде бледно-желтого твердого вещества (580 мг).

50 N-[1-(2-Хлор-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-пирролидин-2-илметил]-N-метилметансульфонамид подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике

А. В результате очистки на силикагеле получили соединение, указанное в заголовке.

5 ЯМР: CDCl₃: 1.80 (3H, m); 2.02 (1H, m); 2.40 (1H, m); 2.80 (3H, s); 2.97 (4H, m);
 10 3.18 (3H, m); 3.90 (4H, m); 4.10 (4H, t, J=4.7 Гц); 4.30 (1H, d, J=14.6 Гц); 7.37 (1H, s);
 15 7.50 (1H, t, J=7.7 Гц); 7.58 (1H, d, J=8.2 Гц); 8.28 (1H, d, J=7.1 Гц); 9.02 (1H, s); 10.00
 20 (1H, br s).

10 MS: (ESI+): M⁺ 542.

42: К раствору тетрагидротиопиран-4-она (400 мг), перемешиваемому в ацетонитриле (5 мл) и Na₂ЭДТА (0,0004 М водной, 3 мл) добавляли пероксиминосульфат калия (Oxone, 6,34 г) и NaHCO₃ (2,69 г) в нескольких аликвотах за 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 2 часов, затем разбавляли водой (40 мл), экстрагировали в дихлорметан и высушивали (MgSO₄) с получением 1,1-диоксотетрагидротиопиран-4-она (330 мг) в виде белого твердого вещества. К этому соединению (75 мг), перемешиваемому в безводном 1,2-дихлорэтане (6 мл), добавляли 2-хлор-4-морфолин-4-илтиенопиримидин-6-илметилметиламин (150 мг, который получен ранее из 2-хлор-4-морфолин-4-илтиенопиримидин-6-карбальдегида и метиламина в условиях восстановительного аминирования), а затем ледяную уксусную кислоту (31 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (138 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, и продукт выделяли экстракцией в дихлорметан с последующей 30 очисткой флэш-хроматографией с получением (2-хлор-4-морфолин-4-илтиенопиримидин-6-илметил)-(1,1-диоксогексагидротиопиран-4-ил)-метиламина (115 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в сочетании 35 Сузуки с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом с получением после очистки флэш-хроматографией на силикагеле соединения, указанного в заголовке (38 мг), в виде белого твердого вещества.

40 ¹Н ЯМР 400 МГц ДМСО: 13.18 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.2 Гц);
 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Гц), 7.45 (m, 2H); 3.98 (m, 6H), 3.82 (m, 4H); 3.26-3.06 (m, CH₂ x 2),
 2.91 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.04 (m, CH₂ x 2).

45 M/S ESI (m+1) = 513,1.

LC чистота >95%

45 34: К раствору 1-метансульфонилпиперидин-4-она (182 мг; получен из N-БОС-пиперидона путем взаимодействия пиперидон-4-она соли ТФУ с метансульфонилхлоридом), перемешиваемого в безводном 1,2-дихлорэтане (6 мл), добавляли 2-метоксиэтиламин (90 мкл), а затем ледяную уксусную кислоту (62

5 мкл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (284 мг) в аликовтах за 30 минут, и
 10 реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, и
 15 затем разбавляли дихлорметаном (40 мл), промывали 50% раствором NaHCO_3 и
 20 высушивали (MgSO_4). Растворители удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-
 25 метансульфонилпиперидин-4-ил-2-метоксиэтиламина (148 мг) в виде белого
 30 твердого вещества.

К раствору 1-метансульфонилпиперидин-4-ил-2-метоксиэтиламина (146 мг),
 35 перемешиваемого в 1,2-дихлорэтане (10 мл), добавляли 2-хлор-4-морфолин-4-
 40 илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид (176 мг), а затем ледянную уксусную
 45 кислоту (38 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (171 мг). Реакционную смесь
 50 перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Продукт выделяли
 55 экстракцией в дихлорметан с последующей очисткой флэш-хроматографией на
 60 силикагеле с получением (2-хлор-4-морфолино-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-
 65 илметил)-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-(2-метоксиэтиламин) (103 мг) в виде
 70 белого твердого вещества, который использовали в сочетании Сузуки с 4-(4,4,5,5-
 75 тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом с получением после очистки
 80 флэш-хроматографией на силикагеле соединения, указанного в заголовке (72 мг), в
 85 виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц d6 ДМСО: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 8.3$
 90 Гц), 7.65 (d, 1H, $J = 8.3$ Гц); 7.46 (t, 1H); 4.08 (s, 2H), 4.01 (m, 4H + CH_2); 3.83 (m, 4H);
 95 3.60 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 2.75 (m, $\text{CH}_2 \times 2$); 2.67 (m, CH); 1.86 (m, CH_2).

LC-MS (m+1) 586,2.

Чистота > 95%

30: К раствору 4-(2-аминоэтил)-морфолина (600 мг), перемешиваемого в
 35 безводном 1,2-дихлорэтане (40 мл), добавляли 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-
 40 d]пиrimидин-6-карбальдегид (1,31 г), а затем ледянную уксусную кислоту (277 мкл),
 45 и триацетоксиборгидрид натрия (1,27 г) добавляли в нескольких аликовтах за 30
 50 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной
 55 температуре, затем разбавляли хлороформом (50 мл), промывали 50% раствором
 60 NaHCO_3 и высушивали (MgSO_4). Растворители удаляли в вакууме с получением (2-
 65 хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(2-морфолин-4-илэтил)-
 70 амина (398 мг) в виде белого твердого вещества.

К этому соединению (172 мг), перемешиваемому в безводном 1,2-
 75 дихлорэтане (8 мл), добавляли 1-метансульфонилпиперидин-4-он (77 мг; получен

из N-ВОС-пиперидона путем взаимодействия пиперидон-4-она соли ТФУ с метансульфонилхлоридом), а затем ледяную уксусную кислоту (26 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (129 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, а затем разбавляли хлороформом (30 мл), промывали 50% раствором NaHCO_3 и высушивали (MgSO_4). Растворители удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-(2-морфолин-4-илэтил)-амина (123 мг) в виде беловатого твердого вещества, который использовали в сочетании Сузуки с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом с получением после очистки флэш-хроматографией на силикагеле соединения, указанного в заголовке (6 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц ДМСО: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 6.9 Гц); 7.65 (d, 1H, J = 8.2 Гц); 7.46 (m, 1H); 4.02 (m, 4H + CH_2), 3.83 (m, 4H); 3.61 (m, CH_2 x 2); 3.53 (m, CH_2 x 2); 2.81 (s, 3H); 2.68 (m, CH_2 x 2); 2.40 (m, CH + CH_2 x 2); 1.86 (m, CH_2); 1.56 (m, CH_2).

71: К раствору 1-метилпиперидона (1,00 г) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) добавляли 2-метоксиэтиламин (0,77 мл), а затем триацетоксиборгидрид натрия (2,62 г) и уксусную кислоту (0,53 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате экстракции дихлорметаном/водным гидрокарбонатом натрия и очистки на силикагеле получили (2-метоксиэтил)-(1-метилпиперидин-4-ил)-амин (1,52 г).

2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид (150 мг) и (2-метоксиэтил)-(1-метилпиперидин-4-ил)-амин (128 мг) перемешивали вместе в 1,2-дихлорэтане (8 мл) и уксусной кислоте (32 мг) с триацетоксиборгидридом натрия (146 мг) при комнатной температуре в течение ночи. В результате экстракции дихлорметаном/водным гидрокарбонатом натрия и очистки на силикагеле получили (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(2-метоксиэтил)-(1-метилпиперидин-4-ил)-амин (97 мг).

(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(2-метоксиэтил)-(1-метилпиперидин-4-ил)-амин (96 мг), 4-индазолборонатный эфир (107 мг), карбонат натрия (70 мг) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 мг) в толуоле (2 мл), этаноле (1 мл) и воде (0,5 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 60 мин. В результате экстракции дихлорметаном/водным гидрокарбонатом натрия и очистки на силикагеле получили соединение, указанное в заголовке (64 мг).

5 ЯМР: (ДМСО) 13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J=7.0 Гц); 7.65 (d, 1H, J=8.0 Гц); 7.45 (t, 2H, J=7.7 Гц); 4.05 (s, 2H); 3.99 (m, CH₂x2); 3.82 (m, CH₂x2); 3.39 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 1.89-1.49 (m, CH₂x3)

MS: M⁺ = 522,31.

10 59: Газ хлорид водорода (4 г) барботировали через метанол (120 мл) при 0°C. Затем добавляли пролин (3,80 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч, а затем выпаривали в вакууме с получением пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира соли гидрохлорид в виде белого твердого вещества (5,5 г).

15 20 25 К суспензии пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира соли гидрохлорид (5,5 г) в ацетонитриле (90 мл) добавляли триэтиламин (10,2 мл) и дитрет-бутилдикарбонат (8,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем выпаривали в вакууме. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (40 мл) и промывали рассолом (40 мл), высушивали (MgSO₄), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 2-метилового эфира в виде желтого масла (6,33 г).

30 35 40 45 К раствору пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 2-метилового эфира (3,5 г) в толуоле (40 мл) при -78°C добавляли по каплям дизобутилалюмогидрид (20 мл 1,5 М раствора в толуоле), поддерживая температуру ниже -65°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем гасили метанолом (10 мл). Затем смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), добавляли натрия калия тартрата тетрагидрат, и смесь энергично перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Две фазы разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Затем объединенные органические вещества промывали рассолом (100 мл), высушивали (MgSO₄), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 2-формилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира в виде бледно-желтого масла (2,687 г).

50 К суспензии 2-формилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (2,68 г) в метаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли раствор метиламина (831 мг) в метаноле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, а затем добавляли боргидрид натрия (760 мг) и молекулярные сита. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали в вакууме.

Остаток повторно растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (30 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали в вакууме с получением 2-метиламинометилпирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в виде бледно-желтого масла (2,56 г).

К раствору 6-бромметил-2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидина (420 мг) и 2-метиламинометилпирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (310 мг) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (250 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, а затем давали охладиться до комнатной температуры. Затем смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), и органический слой промывали рассолом (20 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 2-[(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-метиламино]-метилпирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в виде белого твердого вещества (487 мг).

К раствору 2-[(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-метиламино]-метилпирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (480 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлорид водорода (3 мл 2,0 М раствора в диэтиловом эфире). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем выпаривали в вакууме с получением (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-метилпирролидин-2-илметиламина соль гидрохлорид в виде желтого твердого вещества (380 мг).

К перемешиваемому раствору (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-метилпирролидин-2-илметиламина соли гидрохлорид (380 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,30 мл) и метансульфонилхлорид (71 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органические вещества промывали рассолом (20 мл), высушивали, выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпирролидин-2-илметил)-метиламина в виде беловатого твердого вещества (124 мг).

(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпирролидин-2-илметил)-метиламин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике

5 А. В результате очистки на силикагеле получили соединение, указанное в заголовке.

10 ЯМР: CDCl_3 : 1.88-1.96 (2H, m); 1.99-2.03 (1H, m); 2.04-2.12 (1H, m); 2.40 (3H, s); 2.52 (1H, dd, $J=12.50$ и 9.21); 2.72 (1H, dd, $J=12.52$ и 4.55); 2.88 (3H, s); 3.28-3.41 (2H, m); 3.84-3.92 (7H, m); 4.02-4.10 (4H, m); 7.46 (1H, s); 7.49 (1H, t, $J=8.14$); 7.62 (1H, d, $J=8.28$); 8.28 (1H, d, $J=7.26$); 9.01 (1H, s); 10.10 (1H, s).

15 MS: ESI+: MH^+ 542.

15 58: К раствору of 1-N-BOC-3-пирролидинона (3,0 г) в метаноле (30 мл) добавляли свежеприготовленный раствор метиламина (0,75 г) в метаноле (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли боргидрид натрия (0,61 г). После перемешивания в течение 4 часов реакционную смесь затем разбавляли дихлорметаном, промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали (Mg_2SO_4), и растворитель удаляли в вакууме с получением 3-метиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (3,18 г).

20 К раствору 3-метиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (0,50 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,38 мл), а затем метансульфоновую кислоту (0,21 мл). После перемешивания в течение 24 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали (MgSO_4), и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 3-(метансульфонилметиламино)-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (0,52 г). В результате обработки этого соединения HCl в дихлорметане/метаноле получили N-метил-N-пирролидин-3-илметансульфонамид соль гидрохлорид (0,41 г).

25 35 К раствору 6-бромметил-2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидина (500 мг) и N-метил-N-пирролидин-3-илметансульфонамида соли гидрохлорид (370 мг) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (490 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, а затем давали охладиться до комнатной температуры. Затем смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), и органический слой промывали рассолом (20 мл), высушивали (MgSO_4), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением N-метил-N-[1-(2-метил-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-илметил)-пирролидин-3-ил]-метансульфонамида в виде бледно-желтого твердого вещества (395 мг).

40 45 N-Метил-N-[1-(2-метил-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-6-илметил)-пирролидин-3-ил]-метансульфонамид подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-

тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили соединение, указанное в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 1.88-1.98 (1Н, m); 2.12-2.26 (1Н, m); 2.44 (1Н, q, $J=8.28$); 2.62-2.70 (1Н, m); 2.89 (3Н, s); 2.86 (1Н, dd, $J=10.24$ и 3.98); 2.92 (3Н, s); 2.96-3.01 (1Н, m); 3.84-3.98 (6Н, m); 4.02-4.10 (4Н, m); 4.52-4.63 (1Н, m); 7.34 (1Н, s); 7.50 (1Н, t, $J=8.20$); 7.61 (1Н, d, $J=8.21$); 8.26 (1Н, d, $J=7.23$); 9.01 (1Н, s); 10.11 (1Н, s).

MS: ESI+: M^+ 528.

60: К раствору 1-N-ВОС-3-пирролидинона (3,0 г) в метаноле (30 мл) добавляли свежеприготовленный раствор метиламина (0,75 г) в метаноле (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли боргидрид натрия (0,61 г). После перемешивания в течение 4 часов реакционную смесь затем разбавляли дихлорметаном, промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали (Mg_2SO_4), и растворитель удаляли в вакууме с получением 3-метиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира (3,18 г).

К смеси 6-бромметил-2-хлор-4-морфолино-4-илтиено[3,2,-d]пирамидина (0,50 г) и 3-метиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира (0,34 г) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,30 г) и нагревали до 80°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали (Mg_2SO_4), и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией с получением 3-[(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2,-d]пирамидин-6-илметил)-амино]-пирролидин-1-карбоновой кислоты *трем*-бутилового эфира (0,65 г). В результате обработки этого соединения HCl в дихлорметане/метаноле получили (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пирамидин-6-илметил)-аминопирролидин-3-амина соль гидрохлорид (0,56 г).

К суспензии (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пирамидин-6-илметил)-аминопирролидин-3-амина соли гидрохлорид (0,56 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,42 мл), а затем метансульфонилхлорид (0,12 мл). После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали раствором бикарбоната натрия, высушивали (Mg_2SO_4), и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией с получением (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пирамидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-метиламина (0,25 г).

(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пирамидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-метиламин подвергали взаимодействию с 4-

(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А.

В результате очистки на силикагеле получили соединение, указанное в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 1.94-2.01 (1H, m); 2.20-2.28 (1H, m); 2.36 (3H, s); 2.85 (3H, s);

3.20-3.38 (3H, m); 3.52-3.65 (2H, m); 3.72-3.95 (6H, m); 4.02-4.07 (4H, m); 7.33 (1H, s);

7.49 (1H, t, $J=8.21$); 7.60 (1H, d, $J=8.22$); 8.24 (1H, d, $J=7.20$); 9.01 (1H, s); 10.12 (1H, s).

MS: ESI+: $\text{M}^+ = 528$.

74: В результате восстановительного аминирования 1-метансульфонилпиперидин-4-она (150 мг) (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-метиламином (250 мг) в стандартных условиях с последующей водной обработкой и очисткой на силикагеле получили (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-метиламин (279 мг).

(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-метиламин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР: (ДМСО): 13.16 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.3$ Гц); 7.65 (d, 1H, $J = 8.3$ Гц); 7.46 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.95 (s, 2H); 3.82 (m, 4H); 3.61 (m, 2H); 2.84 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.58 (m, 2H).

MS: (ESI+): $\text{M}^+ = 542,3$.

72: К суспензии пиперазин-2-карбоновой кислоты дигидрохлорида (10 г) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (50 мл) при 0°C добавляли 17 М раствор NaOH порциями с последующим добавлением ди-*трем*-бутилдикарбоната (11,8 г). Полученную в результате смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли триэтиламин (13,7 мл) и метансульфонилхлорид (3,8 мл), эту смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли 2 М HCl и экстрагировали EtOAC . Объединенные экстракты высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 4-метансульфонилпиперазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-*трем*-бутилового эфира (8,46 г).

К раствору 4-метансульфонилпиперазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-*трем*-бутилового эфира (8,4 г, сырой) в ДМФ (50 мл) добавляли K_2CO_3 (7,5 г) и йодометан (8,5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. В результате водной обработки с последующей очисткой на силикагеле получили 4-

метансульфонилпiperазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-*трет*-бутиловый эфир 3-метиловый эфир (3,267 г).

Раствор 4-метансульфонилпiperазин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-*трет*-бутилового эфира 3-метилового эфира (3,2 г) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли через трубочку к смеси алюмогидрида лития (0,75 г) в ТГФ (30 мл) при 0°C и в атмосфере N₂. Затем полученную в результате смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водным хлоридом аммония (5 мл), затем фильтровали через целллит. В результате водной обработки с последующей очисткой на силикагеле получили 3-гидроксиметил-4-метансульфонилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (1,13 г).

3-Формил-4-метансульфонилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир был получен из 3-гидроксиметил-4-метансульфонилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира, следуя методике в J. Med. Chem. 2005, 48(2), pp 4009-4024.

В результате восстановительного аминирования 3-формил-4-метансульфонилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (160 мг) диметиламина гидрохлоридом (67 мг) в соответствии с общей методикой В с последующей водной обработкой и очисткой на силикагеле получили 3-диметиламинометил-4-метансульфонилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (160 мг). Это соединение обрабатывали 2 М HCl с получением желаемого (1-метансульфонилпiperазин-2-илметил)-диметиламина дигидрохлорида (140 мг).

К смеси 6-бромметил-2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидина (140 мг) и (1-метансульфонилпiperазин-2-илметил)-диметиламина дигидрохлорида (140 мг) в сухом MeCN (6 мл) добавляли K₂CO₃ (190 мг). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. В результате водной обработки с последующей очисткой на силикагеле получили [4-(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-1-метансульфонилпiperазин-2-илметил]-диметиламин (115 мг).

[4-(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-1-метансульфонилпiperазин-2-илметил]-диметиламин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

400 МГц; CDCl₃: 2.30 (7H, m); 2.37 (2H, m); 2.53 (1H, m); 2.83-3.07 (6H, m); 3.27 (1H, m); 3.68 (1H, d, J=12.6 Гц); 3.84 (3.84 (2H, m); 3.94 (4H, t, J=4.7 Гц); 4.10 (4H, t, J=4.7 Гц); 7.40 (1H, s); 7.52 (1H, t, J=7.7 Гц); 7.60 (1H, d, J=8.3 Гц); 8.28 (1H, d, J=7.4 Гц); 9.02 (1H, s); 10.15 (1H, br s).

MS: (ESI+) M+H (571).

70: 2-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-

5 д]пиридин подвергали взаимодействию с 3-амино-4-метилбензолбороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки флэш-хроматографией на силикагеле получили 2-метил-5-[6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-фениламин. К раствору 2-метил-5-[6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-

10 фениламина (154 мг) в хлороформе (10 мл) и уксусной кислоте (2 мл) добавляли изоамилнитрит (55 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и

15 промывали смесью 50/50 насыщенного раствора бикарбоната натрия и рассола, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка. Этот остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого

20 продукта.

ЯМР: 400 МГц 1H ЯМР ДМСО: 13.15 (bs, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 3.99 (m, 4H); 3.82 (m, 4H + CH_2); 2.35 (m, 8H), 2.16 (s, 3H).

25 MS: (ESI+): 450,2.

62: К раствору 4-гидроксиметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (2,0 г) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли тетрабромид углерода (6,2 г) и трифенилfosфин (4,88 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь фильтровали через целлит. Фильтрат растворяли в этилацетате, промывали водой, затем рассолом, высушивали ($MgSO_4$), и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта. Этот продукт очищали, используя флэш-хроматографию, с получением бромметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (1,287 г).

40 К раствору пиразола (68 мг) в безводном диметилформамиде добавляли гидрид натрия (4,4 мг). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 25 минут. Добавляли 4-бромметил-пиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (280 мг) в безводном диметилформамиде. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 2,5 часов. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), и растворители удаляли в вакууме. Сырой остаток распределяли между дихлорметаном и водой, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого продукта. Этот продукт

45

50

очищали, используя флэш-хроматографию, с получением 4-пиразол-1-илметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (148 мг).

5 К раствору 4-пиразол-1-илметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (215 мг) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли 2 М хлорид водорода в эфире (4,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворители удаляли в вакууме с получением 4-пиразол-1-илметилпиперидина соли гидрохлорид.

10 К раствору 4-пиразол-1-илметилпиперидина соли гидрохлорид в 1,2-дихлорэтане (5 мл) добавляли 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид (230 мг) и ледянную уксусную кислоту (50 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Добавляли 15 триацетоксиборгидрид натрия (224 мг) и триэтиламин (113 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали смесью 50/50 насыщенного 20 раствора бикарбоната натрия и рассола, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого продукта. Этот продукт очищали флэш-хроматографией с получением 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-(4-пиразол-1-илметилпиперидин-1-илметил)-тиено[3,2-d]пиrimидина (154 мг).

25 2-Хлор-4-морфолин-4-ил-6-(4-пиразол-1-илметилпиперидин-1-илметил)-тиено[3,2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки флэш-хроматографией на силикагеле получили желаемый продукт.

30 ЯМР: 400 МГц 1H ЯМР в ДМСО: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J=6.7$ Гц); 7.67 (d, 1H, $J=6.2$ Гц); 7.64 (s, 1H); 7.44 (m, 3H); 6.20 (t, 1H); 4.01 (m, 4H + CH_2); 3.83 (m, 4H + CH_2); 2.91 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 1.25 (m, 2H).

35 MS: (ESI+): 512,2.

40 61: К раствору 4-гидроксиметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (2,0 г) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли тетрабромид углерода (6,2 г) и трифенилфосфин (4,88 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь фильтровали через целлит. Фильтрат растворяли в этилацетате, промывали водой, затем рассолом, высушивали ($MgSO_4$), и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта. Этот продукт очищали, используя флэш-хроматографию, в результате чего получили бромметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (1,287 г).

45

5 К раствору 2-пирролидона (86 мг) в безводном диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (45 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 35 минут. Добавляли 4-бромметилпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (86 мг) в безводном диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 10 ночи. Растворители удаляли в вакууме, и сырой остаток распределяли между дихлорметаном и водой, объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого продукта. Этот продукт очищали, используя фланш-хроматографию, с получением 4-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (99 мг).

15 К раствору 4-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира в дихлорметане добавляли 2 М хлорид водорода в эфире (1,78 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 в течение 6 часов. Растворители удаляли в вакууме с получением 1-пиперидин-4-илметилпирролидин-2-она соли гидрохлорид.

25 К раствору 1-пиперидин-4-илметилпирролидин-2-она соли гидрохлорид в безводном 1,2-дихлорэтане добавляли триэтиламин (47 мкл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегид (99 мг) и ледяную уксусную кислоту, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 4 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (96 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали смесью 50/50 насыщенного раствора бикарбоната натрия и рассола, высушивали ($MgSO_4$), и растворители удаляли в вакууме с получением сырого остатка. Этот остаток очищали, используя колоночную хроматографию, с получением 2-[1-(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-пиперидин-4-илметил]-цикlopентанона (73 мг).

40 2-[1-(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-илметил)-пиперидин-4-илметил]-цикlopентанон подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в методике А. В результате очистки фланш-хроматографией на силикагеле получили желаемый продукт.

45 ЯМР: 1H ЯМР 400 МГц, d6 ДМСО: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.4 Гц); 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Гц); 7.46 (t, 1H, J = 8.3 Гц); 4.01 (m, 4H); 3.83 (m, 4H + CH_2); 3.06 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 2.20 (t, 1H, J = 7.8 Гц); 2.06 (t, 1H, J = 11.2 Гц); 1.90 (m, 2H); 1.56 (m, 3H); 1.19 (m, 2H).

MS: (ESI+): 532,3.

5 82: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 2-метокси-5-пиrimидинбороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

10 ЯМР: (CDCl_3): 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.81 (s, 2H, CH_2), 3.87-3.89 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.95-3.97 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.09 (s, 3H, CH_3), 7.14 (s, H, ArH), 9.45 (s, 2H, 2 x ArH).

15 MS: (ESI+): $\text{M}^+ = 506,16$.

15 83: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 2-диметиламинопиrimидин-5-бороновой кислотой в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

20 ЯМР: (CDCl_3): 2.63-2.66 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.79 (s, 3H, CH_3), 3.25-3.28 (m, 10H, 2 x $\text{CH}_2 + 2 \times \text{CH}_3$), 3.79 (s, 2H, CH_2), 3.84-3.87 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.101 (s, H, ArH), 9.28 (s, 2H, 2 x ArH).

25 MS: (ESI+): $\text{M}^+ = 519,27$.

Пример 5: Дополнительные соединения по изобретению

Были получены дополнительные приведенные ниже соединения по изобретению. Нумерация соединений соответствует используемой в таблице 1Б.

30 140: К 190 мг 2-хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидина в 1 мл 1 М KOAc и 2 мл ацетонитрила добавляли 109,8 мг (1,02 экв.) 7-азаиндол-5-бороновой кислоты пинаконового эфира и 50,8 мг (0,1 экв.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, как для общей методики А, с получением 170,7 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ (выход 75%). MS (Q1) 514,2 (M) +.

35 152: К 200 мг 2-хлор-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидина в 2 мл 1 М карбоната натрия в воде и 2 мл ацетонитрила добавляли 270 мг (1,5 экв.) 3-((2-(тrimетилсилил)этокси)метил)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3Н-имидаzo[4,5-b]пиridина и 54 мг (0,05 экв.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, как для общей методики А. Это нерастворимое промежуточное соединение отфильтровывали, промывали водой, концентрировали в вакууме и растворяли в 20 мл ТГФ с последующим добавлением 2,8 мл (6,0 экв.) 1,0 М тетра-*n*-бутиламмония фторида в ТГФ. После нагревания реакционной смеси до 80°C с конденсатором горячего орошения, присоединенным в течение ночи, завершение реакции подтверждали LCMS (жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией). Реакционную смесь

разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, концентрировали в вакууме и получили 55,2 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ (выход 21%). MS (Q1) 529,2 (M)+.

132: К 96 мг (0,23 мМ) 2-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено [3, 2-d]пиrimидина в 1 мл 1 М KOAc и 1,5 мл ацетонитрила добавляли 73,2 мг (1,3 экв.) 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола и 26,6 мг (0,1 мМ) Pd (PPh₃)₄, как для общей методики А, с получением 23,4 мг желаемого продукта после очистки ОФ-ВЭЖХ (выход 17%). MS (Q1) 492,4 (M)+.

131: 590 мг сырой соли HCl 2-хлор-7-метил-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-d]пиrimидина обрабатывали 430 мг L-молочной кислоты посредством методики Б. 60 мг этого сырого промежуточного соединения подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом посредством методики А с получением 32,5 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 522,3 (M)+.

134: 200 мг 2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегида использовали в соответствии с методикой В с (S)-4-N-тритил-2-метил-пиперазином. Затем сырое вещество растворяли в 10 мл метанола и подвергали взаимодействию с 0,5 мл концентрированной HCl в течение нескольких часов, после чего подщелачивали NaOH и экстрагировали в EtOAc. После выпаривания сырой реакционной смесь, содержащую 200 мг 2-хлор-6-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидина, подвергали взаимодействию с молочной кислотой посредством методики Б. 120 мг (S)-1-((S)-4-((2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)1Н-индазолом посредством методики А с получением 47,5 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 522,3 (M)+.

148: 250 мг *трет*-бутил-4-((2-хлор-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата подвергали взаимодействию с 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридином посредством методики А. Это сырое промежуточное соединение подвергали методике Г.

Сырую соль HCl 7-метил-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)тиено[3,2-d]пиrimидина подвергали взаимодействию с

L-молочной кислотой посредством методики Б с получением 86,7 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 522,2 (M)+.

5 150: 100 мг *трем-бутил-4-((2-хлор-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата* подвергали взаимодействию с хинолин-3-ил-3-бороновым эфиром посредством методики А. Это сырое промежуточное соединение подвергали методике Г.

10 Сырую соль HCl 3-(7-метил-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил)хинолина подвергали взаимодействию с L-молочной кислотой посредством методики Б с получением 21,6 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 533,2 (M)+.

15 149: 250 мг *трем-бутил-4-((2-хлор-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата* подвергали взаимодействию с 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридином посредством методики А. Это сырое промежуточное соединение подвергали методике Г.

20 Сырую соль HCl 4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)тиено[2,3-d]пиrimидина подвергали взаимодействию с L-молочной кислотой посредством методики Б с получением 58,5 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 508,2 (M)+.

25 151: 100 мг *трем-бутил-4-((2-хлор-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата* подвергали взаимодействию с хинолин-3-ил-3-бороновым эфиром посредством методики А. Это сырое промежуточное соединение подвергали методике Г.

30 Сырую соль HCl 3-(4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-d]пиrimидин-2-ил)хинолина подвергали взаимодействию с L-молочной кислотой посредством методики Б с получением 68 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 519,2 (M)+.

35 153: 100 мг *трем-бутил-4-((2-хлор-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата* подвергали взаимодействию с 3-((2(тrimетилсилил)этокси)метил)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3H-имидаzo[4,5-b]пиридином посредством методики А. Затем сырое промежуточное соединение *трем-бутил-4-((2-(1-((2-(тrimетилсилил)этокси)метил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат* кипятили с обратным холодильником в течение ночи с 2 эквивалентами тетрабутиламмония фторида в ТГФ для удаления защитной группы SEM. Затем сырое вещество

45 50

экстрагировали водой и этилацетатом. Органический слой концентрировали до сухости, а затем подвергали методике Г.

Сырую соль HCl 2-(2-метил-1Н-бензо[d]имида-5-ил)-4-морфолино-6-((пиперазин-1-ил)метил)тиено[2,3-d]пирамидина подвергали взаимодействию с L-молочной кислотой посредством методики Б с получением 14,1 мг желаемого продукта после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой. MS (Q1) 523,2 (M)⁺.

142: 2-хлор-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пирамидин (1 экв.), азаиндолбороновый эфир (1,7 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (0,1 экв.) в 1 М водном растворе Na₂CO₃ (3 экв.) и равном объеме ацетонитрила (3 экв.) нагревали до 130°C в герметично закрытом микроволновом реакторе в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали, и сырью смесь очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 12 мг 5-(4-морфолинофуро[2,3-d]пирамидин-2-ил)пирамидин-2-амина. MS (Q1) 498 (M)⁺.

141: 2-хлор-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[2,3-d]пирамидин (1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (1,7 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (0,1 экв.) в 1 М водном растворе KOAc (3 экв.) и равном объеме ацетонитрила (3 экв.) нагревали до 140°C в герметично закрытом микроволновом реакторе в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали, и сырью смесь очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 16 мг 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[2,3-d]пирамидина. MS (Q1) 498 (M)⁺.

128: 2-хлор-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пирамидин (1 экв.), индолбороновый эфир (1,7 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (0,1 экв.) в 1 М водном растворе Na₂CO₃ (3 экв.) и равном объеме ацетонитрила (3 экв.) нагревали до 140°C в герметично закрытом микроволновом реакторе в течение 10 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали, и сырью смесь очищали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 12 мг 5-(4-морфолинофуро[2,3-d]пирамидин-2-ил)пирамидин-2-амина. MS (Q1) 497 (M)⁺.

133: Получено из соответствующего промежуточного соединения в соответствии с общей методикой А, используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин. Соединение получено после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой (49 мг). MS (Q1) 514 (M)⁺.

130: К 2-хлор-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиrimидин-6-карбальдегиду (100 мг, 0,35 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) добавляли AcOH (20 мкл, 0,35 ммоль) и 4-амино-1-БОС-пиперидин (210 мг, 1,05 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли Na(OAc)₃ВН (90 мг, 0,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ, затем EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растворяли в MeOH (5 мл) и AcOH (80 мкл), затем добавляли формальдегид (37%, 31 мкл) и NaCNBH₃ (26 мг, 0,42 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться в течение ночи, затем добавляли дополнительное количество формальдегида (37%, 56 мкл), чтобы довести реакцию до завершения.

После 1 ч при комнатной температуре реакция была завершена, и ее гасили насыщенным водным K₂CO₃ и разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл), MeOH (10 мл) и Et₂O (5 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли Et₃N (5 мл). К раствору добавляли избыток воды. Органическую фазу отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество переносили на следующую стадию без очистки. Соединение 130 было получено путем сочетания Сузуки с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в соответствии с общей методикой А (6 мг). MS (Q1) 464 (M)+.

Пример 6 Дополнительные соединения по изобретению

Были получены дополнительные приведенные ниже соединения по изобретению. Нумерация соединений соответствует используемой в таблице 1Б.

129: К N-БОС-пиперазину (1,3 г) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (1,2 мл) и циклопропансульфонилхлорид (1,04 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой, высушивали (MgSO₄) и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (20 мл). После перемешивания в течение ночи растворитель

выпаривали в вакууме с получением 1-циклопропансульфонилпiperазина гидрохлорида.

2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегид

обрабатывали 1-циклопропансульфонилпiperазина гидрохлоридом, используя общую методику В (восстановительное аминирование), с получением 2-хлор-6-(4-циклопропансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидина.

2-Хлор-6-(4-циклопропансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки колоночной хроматографией получили соединение, указанное в заголовке.

(400 МГц, CDCl_3): 1.00-1.02 (2H, m, CH_2), 1.19-1.23 (2H, m, CH_2), 2.29 (1H, m, CH), 2.69 (4H, m, CH_2), 3.40 (4H, m, CH_2), 3.91-3.94 (6H, m, CH_2), 4.08-4.11 (4H, m, CH_2), 7.41 (1H, s, Ar), 7.49-7.53 (1H, m, Ar), 7.60 (1H, d (J 8.30), Ar), 8.29 (1H, d J (7.05), Ar), 9.02 (1H, s, Ar), 10.10 (1H, b, NH).

(M+H)⁺ 540,34.

137: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом (имеющимся в продаже) в общей методике А. В результате очистки колоночной хроматографией получили соединение, указанное в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 2.58-2.62 (4H, m, CH_2), 2.74 (1H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH_2), 3.82 (2H, s, CH_2), 3.82-3.86 (4H, m, CH_2), 4.00-4.02 (4H, m, CH_2), 7.28 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1H, s, Ar), 8.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1H, d, J 7.5, Ar) и 10.01 (1H, s, NH).

MS: (ESI+): M⁺ 514,17.

143: (2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-метиламин был получен путем обработки 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегида (промежуточного соединения 10) и 40% метиламина в воде в соответствии с общей методикой В (восстановительное аминирование).

(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(1-изопропилпiperидин-4-ил)-метиламин был получен путем обработки (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-метиламина и 1-изопропил-4-пиперидона в соответствии с общей методикой В (восстановительное аминирование).

5 Суспензию (2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-илметил)-(1-изопропилпiperидин-4-ил)-метиламина (63 мг, 0,149 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (44 мг, 0,179 ммоль), 1 М Na_2CO_3 (0,5 мл, 0,5 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11 мг, 0,015 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 140°С в течение 25 мин. Затем реакционную смесь подкисляли 2 н. HCl (водной), экстрагировали этилацетатом, водный слой отделяли и подщелачивали K_2CO_3 (насыщенным водным) с получением в результате неочищенного осадка. Этот осадок очищали на глиноземе, используя 5% метанол в дихлорметане в качестве элюента (11 мг, 15%).

10 15 ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 0.96 (6Н, d, J = 6.4), 1.54-1.60 (2Н, m), 1.77-1.80 (2Н, m), 2.04-2.09 (2Н, m), 2.30 (3Н, s), 2.40-2.46 (1Н, m), 2.62-2.68 (1Н, m), 2.88-2.92 (2Н, m), 3.84 (4Н, t, J = 4.4), 3.87 (2Н, s), 4.02 (4Н, t, J = 4.8), 7.19 (1Н, s), 7.43 (1Н, t, J = 7.6), 7.50 (1Н, d, J = 8.4), 8.20 (1Н, dd, J = 7.2, 0.8), 8.95 (1Н, d, J = 0.8), 10.2 (1Н, br s).

20 25 MS: (ESI+): M^+ = 506.

145: Промежуточное соединение F (1,00 г) подвергали взаимодействию с *трет*-бутил-1-пiperазинкарбоксилатом (0,85 г) в общей методике Z. В результате водной обработки и очистки на силикагеле получили 4-(2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (1,61 г).

30 35 4-(2-Хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметилпiperазин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (1,61 г) обрабатывали избытком хлорида водорода в диэтиловом эфире при комнатной температуре в течение ночи. В результате удаления летучих веществ и подщелачивания водным гидрохлоридом натрия получили 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-пiperазин-1-илметилтиено[2,3-d]пиrimидин (0,90 г).

40 45 К 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-пiperазин-1-илметилтиено[2,3-d]пиrimидину (187 мг) в безводном ДХМ (5 мл) и триэтиламине (111 мкл) добавляли циклопропансульфонилхлорид (65 мкл) при 0°С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры за 4 часа. В результате водной обработки и очистки на силикагеле получили 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-[4-(циклопропан-2-сульфонил)-пiperазин-1-илметил]-тиено[2,3-d]пиrimидин (159 мг).

45 50 2-Хлор-4-морфолин-4-ил-6-[4-(циклопропан-2-сульфонил)-пiperазин-1-илметил]-тиено[2,3-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 7-азаиндол-5-бороновой кислоты пинаконовым эфиром в общей методике A. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

ЯМР (CDCl_3): 1.00-1.05 (2H, m), 1.18-1.22 (2H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.65-2.69 (4H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.00-4.04 (4H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.37-7.39 (1H, m), 9.02 (1H, d), 9.37 (1H, br), 9.46 (1H, d).

MS (ESI+): M^+ 540,21 (15%).

146: К 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-пиперазин-1-илметилтиено[2,3-d]пиридину (150 мг) в безводном ДХМ (4 мл) и триэтиламине (90 мкл) добавляли 2-тиофенесульфонилхлорид (101 мкл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры за 4 часа. В результате водной обработки и очистки на силикагеле получили 2-хлор-4-морфолин-4-ил-6-[4-(тиофен-2-сульфонил)-пиперазин-1-илметил]-тиено[2,3-d]пиридин (208 мг).

15 2-Хлор-4-морфолин-4-ил-6-[4-(тиофен-2-сульфонил)-пиперазин-1-илметил]-тиено[2,3-d]пиридин подвергали взаимодействию с 7-азаиндол-5-бороновой кислоты пинаконовым эфиром в общей методике А. В результате очистки на силикагеле получили желаемое соединение.

20 ЯМР (CDCl_3): 2.67-2.70 (4H, m), 3.15-3.18 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.91-3.95 (4H, m), 3.99-4.03 (4H, m), 6.61-6.63 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.18-7.20 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.91 (1H, br), 8.99 (1H, d), 9.44 (1H, d).

25 MS (ESI+): M^+ 582 (10%).

138: 4-[6-(4-Метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-бензол-1,2-диамин (150 мг, описан выше) нагревали в сухом ТГФ (4 мл) с CDI (195 мг) при 40°C в течение 5 часов, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, осадок фильтровали, промывали водой и высушивали. Остаток очищали фланш-хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (43 мг).

35 ЯМР (ДМСО): 2.49-2.52 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.15-3.18 (4H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-3.97 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.2$), 7.39 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.2$), 10.65 (1H, br), 10.80 (1H, br).

40 MS (ESI+): M^+ 530,36.

139: Раствор (3-ацетамидо-2-нитрофенил)бороновой кислоты (300 мг) в 2 М водном растворе соляной кислоты (4 мл) нагревали при 80°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое повторно растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляли пинакон (316 мг), и смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали в вакууме с получением бежевого твердого вещества, которое растворяли в уксусной кислоте (5 мл). Добавляли палладий на углероде (100 мг), и

смесь перемешивали в атмосфере водорода при 40°C в течение 1 ч. Затем 5
реакционную смесь фильтровали через целлит, и фильтрат выпаривали в вакууме.
В результате очистки колоночной хроматографией получили 2-амино-3-(4,4,5,5-
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-
илтиено[3,2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 2-амино-3-(4,4,5,5-
10 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилином в общей методике А. В результате
очистки колоночной хроматографией получили 3-[6-(4-метансульфонилпiperазин-
1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-2-ил]-бензол-1,2-диамин,
который нагревали в муравьиной кислоте с обратным холодильником в течение 4
15 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор наливали в насыщенный
водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (3
20 х 20 мл). Объединенные органические вещества промывали водным рассолом (2 x
20 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной
хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке.

ЯМР: $CDCl_3$: 2.62-2.65 (4H, m, CH_2), 2.74 (3H, s, Me), 3.24-3.27 (4H, m, CH_2),
3.84 (2H, s, CH_2), 3.85-3.87 (4H, m, CH_2), 4.01-4.05 (4H, m, CH_2), 7.30-7.32 (2H, m, Ar),
25 7.86 (1H, d, J 7.9, Ar), 8.10 (1H, s, Ar) и 8.32 (1H, d, J 7.9, Ar).

MS: (ESI+): MH^+ 514,22.

144: Раствор 2,3-диамино-5-бромпиридина (1,34 г) в муравьиной кислоте (7
30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до
комнатной температуры растворитель выпаривали в вакууме с получением
беловатого твердого вещества, которое перекристаллизовали из метанола-воды с
получением 6-бром-3Н-имиазо[4,5-b]пиридина в виде бледно-оранжевого
35 твердого вещества.

К раствору 6-бром-3Н-имиазо[4,5-b]пиридина (1,0 г) в ТГФ (20 мл) при 0°C
добавляли гидрид натрия (187 мг), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в
течение 1 ч. Затем добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,94 мл), и
40 реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.
Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (2 x 20
мл). Объединенные органические вещества промывали водным рассолом (2 x 20
мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали колоночной
45 хроматографией с получением 6-бром-3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-
имиазо[4,5-b]пиридина.

К раствору 6-бром-3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имиазо[4,5-
50 b]пиридина (350 мг) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли бис(трибутилолово) (1,08

5 мл), тетракис(трифенилfosфин)палладий (0) (62 мг) и хлорид лития (136 мг), и
реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После
10 охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через
целллит, промывая этилацетатом. Фильтрат промывали водой (2 x 30 мл), водным
рассолом (2 x 20 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и очищали
15 колоночной хроматографией с получением 6-трибутилстаннанил-3-(2-
триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде бесцветного
20 масла.

К раствору 2-хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-
4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидина (450 мг) в ДМФ (6 мл) добавляли тиометоксид натрия
15 (183 мг), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После
охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь наливали в ледяную
воду, и полученный в результате осадок фильтровали и высушивали на воздухе с
20 получением 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-метилсульфанил-4-
морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидина в виде белого твердого вещества.

К раствору 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-метилсульфанил-
4-морфолин-4-илтиено[3,2-*d*]пиrimидина (90 мг) в 1,2-диметоксиэтане (10 мл)
25 добавляли 6-трибутилстаннанил-3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-
имидазо[4,5-*b*]пиридин (219 мг) и бромид-диметилсульфид меди (I) (84 мг), и
реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин.
30 Затем добавляли тетракис(трифенилfosфин)палладий (0) (12 мг), и реакционную
смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до
комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и
35 промывали водой (2 x 30 мл), водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали ($MgSO_4$),
выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 6-(4-
метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-[3-(2-
40 триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил]-тиено[3,2-
45 *d*]пиrimидина в виде белого твердого вещества.

К раствору 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-[3-(2-
триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил]-тиено[3,2-
50 *d*]пиrimидина (70 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (0,16
мл 1 М раствора в ТГФ), и реакционную смесь нагревали с обратным
холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры
реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (2 x 30
мл), водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали ($MgSO_4$), выпаривали в вакууме и

50

очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 2.61-2.64 (4H, m, CH_2), 2.76 (3 H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH_2), 3.80 (2H, s, CH_2), 3.81-3.84 (4H, m, CH_2), 4.02-4.05 (4H, m, CH_2), 7.31 (1H, s, Ar), 8.21 (1H, s, Ar), 9.09 (1H, s, Ar) и 9.50 (1H, s, Ar).

MS: (ESI+): M^+ 515,19.

147: К раствору 2-хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидина (450 мг) в ДМФ (6 мл) добавляли тиометоксид натрия (183 мг), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь наливали в ледяную воду, и полученный в результате осадок фильтровали и высушивали на воздухе с получением 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-метилсульфанил-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидина в виде белого твердого вещества.

К раствору 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-метилсульфанил-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидина (90 мг) в 1,2-диметоксиэтане (10 мл) добавляли 6-трибутилстанный-3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазо[4,5-]пиридин (219 мг) и бромид-диметилсульфид меди (I) (84 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (12 мг), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (2 x 30 мл), водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали (MgSO_4), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-[3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил]-тиено[2,3-d]пиrimидина в виде белого твердого вещества.

К раствору 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-[3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил]-тиено[2,3-d]пиrimидина (70 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (0,16 мл 1 М раствора в ТГФ), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (2 x 30 мл), водным рассолом (2 x 20 мл), высушивали (MgSO_4), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 2.58-2.61 (4H, m, CH_2), 2.72 (3H, s, Me), 3.21-3.23 (4H, m, CH_2), 3.76 (2H, s, CH_2), 3.80-3.82 (4H, m, CH_2), 3.92-3.94 (4H, m, CH_2), 7.10 (1H, s, Ar), 8.15 (1H, s, Ar), 9.09 (1H, s, Ar) и 9.49 (1H, s, Ar).

5 MS: (ESI+): MH^+ 515,14.

135: Промежуточное соединение G (500 мг) подвергали взаимодействию с 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилином (613 мг) в общей 10 методике А. В результате водной обработки и очистки фланш-хроматографией получили 4-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-2-нитрофениламин (633 мг).

15 4-[6-(4-Метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-2-нитрофениламин (200 мг) перемешивали под баллоном водорода с палладием на углероде (10%, 70 мг) в смеси MeOH и ДХМ (1:1, 10 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через целллит, летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток очищали фланш-хроматографией с получением 4-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-бензол-1,2-диамина (99 20 мг).

25 4-[6-(4-Метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиридин-2-ил]-бензол-1,2-диамин (95 мг) кипятили с обратным холодильником в муравьиной кислоте (1 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь подщелачивали водным гидрокарбонатом натрия и экстрагировали в ДХМ . В результате фланш-хроматографии и перекристаллизации из горячего $\text{ДХМ}/\text{гексана}$ получили 30 соединение, указанное в заголовке (32 мг).

35 ЯМР (CDCl_3): 2.67-2.71 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.89-3.93 (4H, m), 4.08-4.12 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=8.6$), 8.80 (1H, br).

MS (ESI+): MH^+ 514,20 (100%).

40 136: 2-Нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,00 г) перемешивали под баллоном водорода с палладием на углероде (10%, 150 мг) в смеси MeOH и ДХМ (1:1, 10 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем 45 реакционную смесь фильтровали через целллит, летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток очищали фланш-хроматографией с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол-1,2-диамина (890 мг).

50 Промежуточное соединение G (750 мг) подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол-1,2-диамином (815 мг) в общей методике А. В результате очистки фланш-хроматографией получили 4-[6-(4-

метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-бензол-1,2-диамина (535 мг).

4-[6-(4-Метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-бензол-1,2-диамин (102 мг) кипятили с обратным 5 холодильником в уксусной кислоте (1 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь подщелачивали водным гидрокарбонатом натрия и экстрагировали в ДХМ. В 10 результате флэш-хроматографии и растирания с диэтиловым эфиром получили соединение, указанное в заголовке (47 мг).

ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, $J=1.5$), 8.30 (1H, br).

MS (ESI+): M^+ 528,33.

154: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 2-аминопиrimидин-5-бороновой кислоты пинаконовым эфиром в общей методике А. В результате очистки колоночной хроматографией получили 5-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-2-ил]-пиrimидин-2-иламин.

К раствору 5-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-2-ил]-пиrimидин-2-иламина (70 мг) в хлорацетальдегиде (2 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (300 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали водным рассолом (2 x 10 мл), высушивали (MgSO_4), выпаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 2.60-2.63 (4H, m), 2.54 (3 H, s), 3.21-3.24 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.83-3.85 (4H, m), 3.91-3.94 (4H, m), 7.53 (1H, s, Ar), 7.78 (1H, s, Ar), 9.36 (1H, d, $J 2.2$, Ar) и 9.50 (1H, d, $J 2.2$, Ar).

MS: (ESI+): M^+ 515,19.

155: К 1-ВОС-гомопиперизину (0,8 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,34 мл) и триэтиламин (0,68 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Затем объединенные органические экстракты промывали рассолом и высушивали (MgSO_4). Растворитель удаляли в вакууме с получением 1,23 г сырого 4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира.

Сырой 4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (1,23 г) перемешивали в безводном метаноле (10 мл). Добавляли 2 М хлорид водорода в эфире (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут образовался осадок, добавление безводного метанола (5 мл) вызвало его растворение. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме с получением 1,06 г 1-метансульфонил-[1,4]диазепана соли гидрохлорид.

В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-метансульфонил-[1,4]диазепана солью гидрохлорид, используя общую методику В (восстановительное аминирование), получили 2-хлор-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин.

2-Хлор-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом в общей методике А. В результате очистки колоночной хроматографией получили соединение, указанное в заголовке.

(400 МГц CDCl_3): 3.38-3.44 (4H, m, CH_2), 3.86-3.92 (10H, m, CH_2), 7.10 (1H, s, Ar), 7.42-7.46 (1H, m, Ar), 7.53 (1H, d ($J=8.33$), Ar), 8.25 (1H, d ($J=6.65$), Ar), 8.96 (1H, s, Ar), 10.00 (1H, b, NH).

$\text{MH}^+ = 528,24$.

156: К 1-ВОС-гомопиперизину (0,8 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,34 мл) и триэтиламин (0,68 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Затем объединенные органические экстракты промывали рассолом и высушивали (MgSO_4). Растворитель удаляли в вакууме с получением 1,23 г сырого 4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира.

Сырой 4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (1,23 г) перемешивали в безводном метаноле (10 мл). Добавляли 2 М хлорид водорода в эфире (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут образовался осадок, добавление безводного метанола (5 мл) вызвало его растворение. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме с получением 1,06 г 1-метансульфонил-[1,4]диазепана соли гидрохлорид.

5 В результате взаимодействия между 2-хлор-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-6-карбальдегидом и 1-метансульфонил-[1,4]диазепана солью гидрохлорид, используя методику В, получили 2-хлор-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин. Это соединение подвергали методике А с получением желаемого конечного соединения, которое очищали, используя фланш-хроматографию.

10 ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): 1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86-2.88 (4H, m, CH₂), 3.49-3.52 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08-4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, Ar), 7.51-7.53 (1H, m, Ar), 7.58 (1H, d, Ar), 8.28 (1H, d, J(7.41), Ar), 9.02 (1H, s, Ar), 10.05 (1H, b, NH).

15 (M+H)⁺ 528,23.

20 157: 2-Нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,00 г) перемешивали под баллоном водорода с палладием на углероде (10%, 150 мг) в смеси MeOH и ДХМ (1:1, 10 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем 25 реакционную смесь фильтровали через целллит, летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток очищали фланш-хроматографией с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол-1,2-диамина (890 мг).

25 Промежуточное соединение G (750 мг) подвергали взаимодействию с 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол-1,2-диамином (815 мг) в общей методике А. В результате очистки фланш-хроматографией получили 4-[6-(4-30 метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-бензол-1,2-диамин (535 мг).

35 4-[6-(4-Метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-бензол-1,2-диамин (102 мг) кипятили с обратным холодильником в уксусной кислоте (1 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь подщелачивали водным гидрокарбонатом натрия и экстрагировали в ДХМ. В результате фланш-хроматографии и растирания с диэтиловым эфиром получили 40 соединение, указанное в заголовке (47 мг).

40 ЯМР (CDCl₃/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J=1.5), 8.30 (1H, br).

45 MS (ESI+): M⁺ 528,33.

50 158: 2-Хлор-6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин подвергали взаимодействию с 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3.2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазолом (имеющимся в продаже) в общей

методике А. В результате очистки колоночной хроматографией получили соединение, указанное в заголовке.

ЯМР: CDCl_3 : 2.58-2.62 (4H, m, CH_2), 2.74 (1H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH_2), 3.82 (2H, s, CH_2), 3.82-3.86 (4H, m, CH_2), 4.00-4.02 (4H, m, CH_2), 7.28 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1H, s, Ar), 8.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1H, d, J 7.5, Ar) и 10.01 (1H, s, NH).

159: Раствор 4-((4-метилсульфонил)пiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-2-ил)бензол-1,2-диамина (87,5 мг, 0,20 ммоль) в 1 мл муравьиной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение нескольких часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением темного твердого вещества. Этот остаток растворяли в ДМФ при 100 мМ и очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ с получением 36,5 мг желаемого продукта при выходе 36,5%. MS (Q1) 514,0 (M)+.

160: Раствор 4-((4-метилсульфонил)пiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-2-ил)бензол-1,2-диамина (87,5 мг, 0,20 ммоль) в 1 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение нескольких часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением темного твердого вещества. Этот остаток растворяли в ДМФ при 100 мМ и очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ с получением 31,5 мг желаемого продукта при выходе 30%. MS (Q1) 528,5 (M)+.

161: 12-хлор-6-((4-(метилсульфонил)пiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин и 3,5-диаминофенилбороновую кислоту использовали в общей методике А сочетания Сузуки с получением 4-((4-метилсульфонил)пiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиrimидин-2-ил)бензол-1,2-диамина при выходе 78%. MS (Q1) 514,2 (M)+.

Пример 7 Биологическое тестирование

Соединения по изобретению, полученные, как описано в предшествующих примерах, подвергали приведенной ниже серии биологических анализов:

(i) Биохимический скрининг ФИЗК

Ингибиование ФИЗК соединением определяли в радиометрическом анализе, используя очищенный рекомбинантный фермент и АТФ при концентрации 1 мкМ. Все соединения серийно разводили в 100% ДМСО. Киназную реакцию инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре, и реакцию останавливали добавлением ФСБ. Затем значения IC_{50} определяли, используя

соответствие сигмоидальной кривой доза-ответ (переменный наклон). Все тестируемые соединения имели IC₅₀ против ФИЗК 50 мкМ или менее.

5 (ii) Ингибирование клеточной пролиферации

Клетки высевали при оптимальной плотности в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 4 суток в присутствии тестируемого соединения. Затем в аналитическую среду добавляли Alamar BlueTM, и клетки инкубировали в течение 6 часов, после чего проводили считывание при возбуждении 544 нм, излучении 590 нм. Значения EC₅₀ вычисляли, используя соответствие сигмоидальной кривой доза-ответ. Все тестируемые соединения имели значения EC₅₀ 50 мкМ или менее в ряде использованных клеточных линий.

15 (iii) Проницаемость Caco-2

Клетки Caco-2 высевали на планшеты Millipore Multiscreen при плотности 1 x 10⁵ клеток/см² и культивировали в течение 20 суток. Затем проводили оценку проницаемости соединения. Соединения наносили на апикальную поверхность (A) монослоев клеток и измеряли проникновение соединения в базолатеральный (B) компартмент. Это измерение проводили в обратном направлении (B-A) для исследования активного транспорта. Вычисляли значение коэффициента проницаемости, P_{app}, для каждого соединения, меру скорости проникновения соединения через мембрану. Соединения группировали на низкий (P_{app} <= 1,0 x 10⁶ см/с) или высокий (P_{app} >= 1,0 x 10⁶ см/с) потенциал всасывания на основании сравнения с контрольными соединениями с установленным всасыванием у человека.

Для оценки способности соединения претерпевать активный отток определяли отношение базолатерального (B) и апикального (A) транспорта в сравнении с A - B. Значения B-A/A-B >= 1,0 указывали на появление активного оттока из клеток. Все соединения, протестированные в скрининге на проницаемость Caco-2, имели значения P_{app} >= 1,0 x 10⁶ см/с. Одно из соединений, оцениваемых в двунаправленном анализе, PI540, имело показатель асимметрии B-A/A-B менее чем 1,0, указывая на то, что это соединение не претерпевает активный клеточный отток.

35 (iv) Клиренс гепатоцитов

Использовали суспензии криоконсервированных человеческих гепатоцитов. Инкубации проводили при концентрации соединения 1 мМ или 3 мкМ при плотности клеток 0,5 x 10⁶ жизнеспособных клеток/мл. Конечная концентрация ДМСО при инкубации составляла 0,25%. Контрольные инкубации также проводили в отсутствие клеток для выявления какого-либо не ферментативного разрушения.

Образцы в двух повторах (50 мкл) отбирали из инкубационной смеси через 0, 5, 10, 20, 40 и 60 минут (контрольный образец только через 60 минут) и добавляли к метанолу, содержащему внутренний стандарт (100 мкл), для остановки реакции. В качестве контрольных соединений использовали толбутамид, 7-гидроксикумарин и тестостерон. Образцы центрифугировали, и надосадочные жидкости для каждого момента времени объединяли для анализа с помощью LC-MS/MS. На основании 5 диаграммы отношения площади пика \ln (площадь пика исходного соединения/площадь пика внутреннего стандарта) против времени, собственный клиренс (CL_{int}) вычисляли следующим образом: CL_{int} (мкл/мин/миллион клеток) = V 10 $\times k$, где k представляет собой константу скорости элиминации, полученную на 15 основании градиента \ln концентрации, нанесенного на график против времени; V представляет собой обозначение объема, выведенное на основании объема инкубации и выраженное в мкл 10^6 клеток $^{-1}$.

Соединения классифицировали на низкий ($CL \leq 4,6$ мкл/мин/ 10^6 клеток), средний ($CL \geq 4,6$; $\leq 25,2$ мкл/мин/ 10^6 клеток) и высокий ($\geq 25,2$ мкл/мин/ 10^6 20 клеток) клиренс. Большинство тестируемых соединений по изобретению 25 определены как обладающие низким клиренсом гепатоцитов.

25 (v) Ингибиование цитохрома P450

Соединения по изобретению подвергали скринингу против пяти мишеней 30 CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) при 10 концентрациях в двух повторах при самой высокой используемой концентрации 100 мкМ. Стандартные ингибиторы 35 (фурафилин, сульфафеназол, транилципромин, хинидин, кетоконазол) использовали в качестве контролей. Планшеты считывали, используя BMG LabTechnologies PolarStar в режиме флуоресценции. Большинство 40 протестированных соединений, оцениваемых в данном анализе, проявляли слабую активность ($IC_{50} \geq 5$ мкМ) против всех изоформ CYP450.

45 (vi) Индукция цитохрома P450

Свежевыделенные человеческие гепатоциты от единственного донора 50 культивировали в течение 48 часов, после чего добавляли тестируемое соединение при трех концентрациях и инкубировали в течение 72 часов. Пробы субстратов для CYP3A4 и CYP1A2 добавляли на 30 минут и за 1 час до конца инкубации. Через 72 часа клетки и среду удаляли, и степень метаболизма каждой пробы субстрата определяли количественно с помощью LC-MS/MS. Эксперимент контролировали путем использования индукторов индивидуальных P450 при одной концентрации в трех повторах. Соединения по изобретению, оцениваемые в данном анализе, показали пренебрежимо малые эффекты на индукцию ферментов

цитохромов P450.

(vii) Связывание белков плазмы

Растворы тестируемого соединения (5 мкМ, конечная концентрация ДМСО 0,5%) готовили в буфере и 10% плазме (об/об в буфере). 96-луночные планшеты для диализа НТ собирали таким образом, что каждая лунка была разделена на две полупроницаемой целлюлозной мембраной. Буферный раствор добавляли на одну сторону мембранны, а раствор плазмы на другую сторону; затем проводили инкубации при 37°C в течение 2 часов в трех повторах. Затем ячейки опустошали, и растворы для каждой партии соединений объединяли в две группы (свободные от плазмы и содержащие плазму), затем анализировали с помощью LC-MSMS, используя две серии калибровочных стандартов для свободных от плазмы (6 точек) и содержащих плазму растворов (7 точек). Значение несвязанной фракции (Fu) для каждого соединения вычисляли: соединения с высоким связыванием белка (>/=90% связывания) имели Fu </=0,1. Соединения по изобретению, оцениваемые в данном анализе, имели значения Fu >/= 0,1.

(viii) Блокирование канала hERG

Соединения по изобретению оценивали на их способность к модулированию оттока рубидия из клеток HEK-294, стабильно экспрессирующих калиевые каналы hERG, используя отработанную методологию оттока. Клетки готовили в среде, содержащей RbCl, и высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение ночи до образования монослоев. Эксперимент по оттоку начинали путем отсасывания среды и промывания каждой лунки 3 x 100 мкл буфера предварительной инкубации (содержащего низкую концентрацию [K⁺]) при комнатной температуре. После последнего отсасывания в каждую лунку добавляли 50 мкл рабочего концентрированного раствора (2x) соединения и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем в каждую лунку добавляли 50 мкл стимулирующего буфера (содержащего высокую концентрацию [K⁺]) с получением конечных концентраций тестируемого соединения. Затем луночные планшеты инкубировали при комнатной температуре еще в течение 10 минут. Затем 80 мкл надосадочной жидкости из каждой лунки переносили в эквивалентные лунки 96-луночного планшета и анализировали с помощью атомной эмиссионной спектроскопии. Скрининг соединений проводили в виде кривых IC₅₀ по 10 точкам в двух повторах, n=2, от самой высокой концентрации 100 мкМ.

Пример 8 Анализ сцинтилляционного сближения на селективность изоформы p110

Способность репрезентативных соединений из таблиц 1А и 1Б к ингибированию активности липидкиназы очищенных препаратов человеческой

ФИЗК изоформ альфа, бета, дельта и гамма определяли с помощью радиометрического анализа сцинтилляционного сближения (SPA, GE Healthcare, Amersham Biosciences). Зависимое от концентрации 50% ингибиование (IC_{50} мкмоль) определяли для всех четырех изоформ (альфа), и кратность эффективности по сравнению с бета, дельта и гамма относительно альфа была вычислена для избранных соединений в таблице 2. Каждое соединение обладало $p110$ альфа $IC_{50} < 1$ мкмоль.

Таблица 2

Соединение	альфа/бета	альфа/дельта	альфа/гамма
2	>10	<10	>10
4	>10	<10	>10
7	>10	<10	>10
16	>10	<10	>10
23	>10	<10	>10
24	>10	<10	>10
27	>10	<10	>10
28	>10	<10	>10
29	>10	<10	>10
34	>10	<10	>10
54	<10	<10	>10
57	>10	<10	>10
58	>10	<10	>10
59	>10	<10	>10
60	>10	<10	>10
62	>10	<10	>10
65	<10	<10	>10
66	<10	<10	>10
89	>10	>10	>10
90	>10	<10	>10
94	>10	<10	>10
95	>10	>10	>10
133	>10	<10	>10
139	<10	<10	<10
140	>10	>10	>10
141	<10	<10	>10

142	>10	<10	>10
144	<10	<10	>10
147	>10	>10	>10
157	>10	<10	>10

Пример 9 Композиция в виде таблетки

Таблетки, каждая из которых имеет массу 0,15 г и содержит 25 мг соединения по изобретению, готовят следующим образом:

Состав на 10000 таблеток

Активное соединение (250 г)

Лактоза (800 г)

Кукурузный крахмал (415 г)

Тальк порошок (30 г)

Стеарат магния (5 г)

Активное соединение, лактозу и половину кукурузного крахмала смешивают.

Затем смесь продавливают через сито с размером пор 0,5 мм. Кукурузный крахмал

(10 г) сусpendingируют в теплой воде (90 мл). Полученную в результате пасту используют для грануляции порошка. Гранулят высушивают и разбивают на маленькие фрагменты на сите с размером пор 1,4 мм. Добавляют остальное количество крахмала, талька и стеарата магния, осторожно смешивают и обрабатывают с получением таблеток.

Пример 10: Инъекционный препарат

Препарат А

Активное соединение 200 мг

Раствор соляной кислоты 0,1 М или

Раствор гидроксида натрия 0,1 М q.s. до pH 4,0 - 7,0

Стерильная вода q.s. до 10 мл

Соединение по изобретению растворяют в большей части воды (35°-40°C) и доводят pH до значения между 4,0 и 7,0 соляной кислотой или гидроксидом натрия, как пригодно. Затем объем партии доводят водой и фильтруют через стерильный микропористый фильтр в стерильную ампулу 10 мл оранжевого стекла (типа 1) и запаивают стерильными крышками и дополнительными укупорочными средствами.

Препарат Б

5	Активное соединение	125 мг
	Стерильный апирогенный фосфатный	
	буфер pH 7, q.s. до	25 мл
10	Активное соединение	200 мг
	Бензиловый спирт	0,10 г
	Гликофурол 75	1,45 г
	Вода для инъекций q.s до	3,00 мл

15 Активное соединение растворяют в гликофуроле. Затем добавляют и растворяют бензиловый спирт и добавляют воду до 3 мл. Затем смесь фильтруют через стерильный микропористый фильтр и запаивают в стерильные стеклянные ампулы на 3 мл (типа 1).

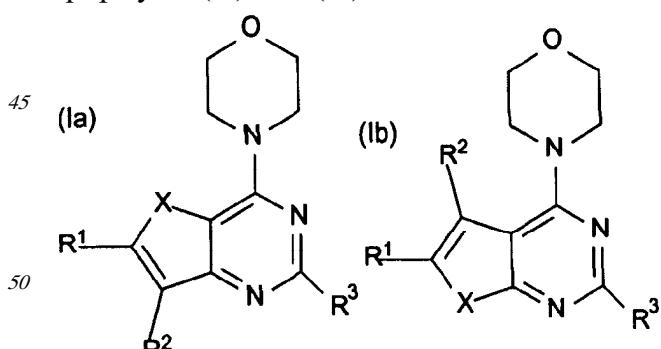
20 Пример 11: Препарат в виде сиропа

25	Активное соединение	250 мг
	Раствор сорбита	1,50 г
	Глицерин	2,00 г
	Бензоат натрия	0,005 г
	Корригент	0,0125 мл
30	Дистиллированная вода q.s. до	5,00 мл

35 Соединение по изобретению растворяют в смеси глицерина и большей части дистиллированной воды. Затем к этому раствору добавляют водный раствор бензоата натрия, после чего добавляют раствор сорбита и, наконец, корригент. Объем доводят дистиллированной водой и хорошо смешивают.

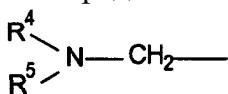
40 Формула изобретения

1. Соединение, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia) или (Ib):



где X представляет собой O или S;

R^1 представляет собой группу формулы:



5 R^2 представляет собой H, галогено или $C_1\text{-}C_6$ алкил;

10 R^4 и R^5 образуют вместе с атомом N, к которому они присоединены, группу, выбранную из пiperазина, пиперидина, пирролидина, оксазолидиона, диазепана и 2,5-диазабицикло[2,2,1]-гептана, где эта группа является незамещенной или замещена группой $-[(alk)_q\text{-}NR]_r\text{-}S(O)_2\text{-}(alk)_q\text{-}Z$ либо $-C(O)\text{-}(alk)_q\text{-}S(O)_2\text{Z}$, где Z представляет собой R^{10} либо $-NR^{11}R^{12}$, либо незамещенным $C_1\text{-}C_6$ алкилом, гидрокси- $C_1\text{-}C_6$ алкилом, оксо ($=O$), $-(alk)_q\text{-}OR$, $-C(O)\text{-}C(R')_2\text{-}N(R)_2$, $-C(R)_2\text{-}C(O)\text{-}N(R)_2$, $-C(O)\text{-}(NR)_q\text{-}(alk)_q\text{-}OR$, $-C(O)\text{-циклик}$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)\text{-Tet}$;

15 либо один из R^4 и R^5 представляет собой $C_1\text{-}C_6$ алкил, $-alk\text{-гетероциклик}$ или $-(alk)_q\text{-}OR$, а другой представляет собой группу пiperазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или $-(alk)_q\text{-гетероциклик}$, где указанная группа пiperазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенной или замещена $C_1\text{-}C_6$ алкилом, $-(alk)_q\text{-}OR$ или $-S(O)_2R^{10}$;

20 R представляет собой H или $C_1\text{-}C_6$ алкил, который является незамещенным;

каждый R' независимо представляет собой H или $C_1\text{-}C_6$ алкил, который является незамещенным, либо две группы R' образуют вместе с атомом C, к которому они присоединены, циклическую группу;

25 R^{10} представляет собой H, циклик, $C_1\text{-}C_6$ алкил, который является незамещенным, или CF_3 ;

R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из H, $C_1\text{-}C_6$ алкила, который является незамещенным, и $-(alk)_q\text{-}OR$,

30 либо R^{11} и R^{12} вместе образуют с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N;

Тет представляет собой группу тетрагидрофуранил;

35 гетероциклик представляет собой 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N;

циклик представляет собой $C_3\text{-}C_6$ циклоалкильную группу;

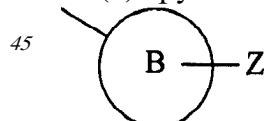
каждое q независимо равно 0 или 1;

40 r равно 0 или 1;

alk представляет собой $C_1\text{-}C_6$ алкилен; и

R^3 выбран из:

(а) группы приведенной ниже формулы:



где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, $-OR$, $-SR$, CH_2OR , $-(CH_2)_qOR\text{-}C(O)N(R)_2$, $-$

50 NR_2 , $-NRC(O)R$, $-S(O)_mN(R)_2$, $-NRS(O)_mR$, галогена, где каждый R независимо выбран из H и $C_1\text{-}C_6$ алкила, m равно 1 или 2 и q равно 0, 1 или 2;

(б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2 или 3 кольцевых атома азота,

где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной галогеном, =O, C₁-C₆ алкилом, -OR или -N(R)₂;

и

5 (в) группы, содержащей бензольное кольцо, которое конденсировано с гетероарильной группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условиях, что:

10 (i) когда X в формуле (Ia) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индольная или 3-гидроксифенильная группа;

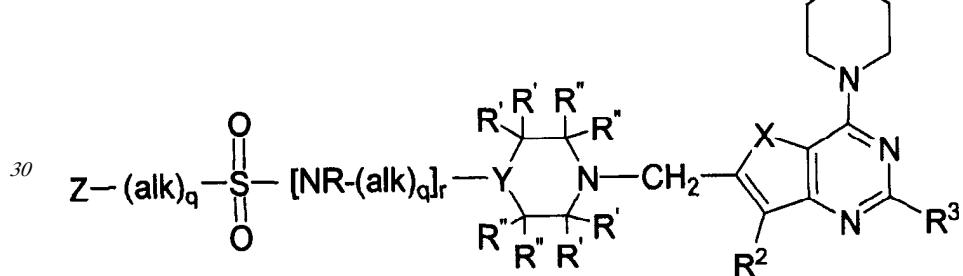
(ii) когда X в формуле (Ib) представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индольная группа;

15 (iii) только в формуле (Ia), когда X представляет собой S и R² представляет собой H и R³ представляет собой индазол-4-ил, тогда R⁴ и R⁵ не образуют: (i) пiperазин, который является незамещенным или замещен группой, выбранной из метила, -S(O)₂Me, -S(O)₂NMe₂, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)₂-alk-NMe₂ и -S(O)₂-alk-морфолино; или (ii) пиперидин, который замещен группой, выбранной из -S(O)₂Me, -C(O)-NR-(alk)_q-OR, -NMe-S(O)₂-Me, метила, пиперидина и -NR¹³R¹⁴, где один из R¹³ и R¹⁴ 20 представляет собой -(alk)_q-OR.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia')

(Ia')

25



30 где X представляет собой O или S;

35

Y представляет собой N или -CH-;

R² представляет собой H, галогено или C₁-C₆ алкил;

каждый R' независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил, либо две группы R' на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо (=O); либо, когда Y 40 представляет собой N, две группы R' на различных атомах углерода вместе образуют мостик -CH₂-;

каждый R" независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил, либо две группы R" на одном и том же атоме углерода образуют группу оксо (=O);

45

Z представляет собой R¹⁰ или -NR¹¹R¹²;

R¹⁰ представляет собой H, C₃-C₆ циклоалкильную группу, C₁-C₆ алкил, который является незамещенным, или CF₃;

50

R¹¹ и R¹² каждый независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, который является незамещенным, и -(alk)_q-OR, либо R¹¹ и R¹² вместе образуют с атомом N, к которому они присоединены, 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

R^3 выбран из:

(а) группы приведенной ниже формулы:

B → Z

где В представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или мешенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -(CH₂)_qOR, -C(O)N(R)₂, -R₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -NRS(O)_mR, галогена, где каждый R независимо выбран H и C₁-C₆ алкила, m равно 1 или 2, и q равно 0, 1 или 2;

(б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2 или 3 кольцевых атома азота,

где эта группа является моноциклической или бициклической и является

незамещенной или замещенной галогеном, =O, C₁-C₆ алкилом, -OR или -N(R)₂;

И

(в) группы, содержащей бензольное кольцо, которое конденсировано с гетероарильной группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условиях, что:

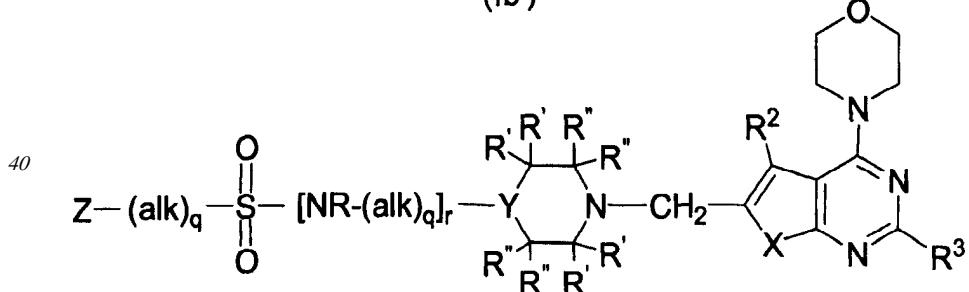
(i) R^3 является иным, чем индольная или 3-гидроксифенильная группа, когда X представляет собой S:

25 (ii) Z является иным, чем группа, выбранная из Me, -(alk)_q-NMe₂ и -alk-морфолино, когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой N, каждый из R' и R" представляет собой H, R² представляет собой H, и R³ представляет собой индазол-4-ил;

30 (iii) Z является иным, чем Me, когда удовлетворяется следующее: Y представляет собой $-\text{CH}-$, каждый из R' и R'' представляет собой H, R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой индазол-4-ил.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ib'):

35 (Ib')



где X представляет собой O или S ;

Y представляет собой N или -CH-;

R^2 представляет собой H, галогено или C_1-C_6 алкил;

каждый R' независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

каждый R" независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

30 Z представляет собой R^{10} или $-NR^{11}R^{12}$;

R^{10} представляет собой H , C_3 - C_6 циклоалкильную группу или C_1 - C_6 алкил, который является незамещенным:

R^{11} и R^{12} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, который является незамещенным;

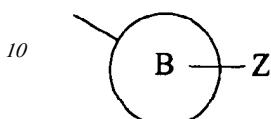
q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

alk представляет собой C_1 - C_6 алкилен; и

R^3 выбран из:

(a) группы приведенной ниже формулы:



где B представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH_2 OR, $-(CH_2)_q$ OR, $-C(O)N(R)_2$, -

15 NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -NRS(O)_mR, галогена, где каждый R независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, m равно 1 или 2, и q равно 0, 1 или 2;

(b) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2 или 3 кольцевых атома азота, где эта группа является моноциклической или бициклической и является

20 незамещенной или замещенной галогеном, =O, C_1 - C_6 алкилом, -OR или -N(R)₂;

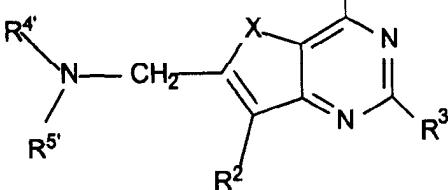
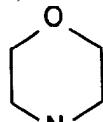
и

(b) группы, содержащей бензольное кольцо, которое конденсировано с гетероарильной группой, как определено выше;

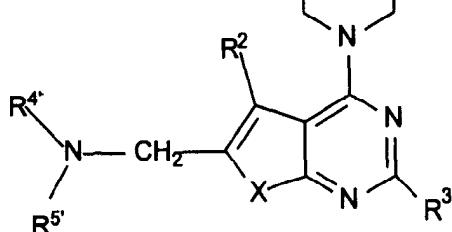
или его фармацевтически приемлемая соль.

25 4. Соединение по п.1, которое представляет собой конденсированный пиримидин формулы (Ia'') или (Ib''):

(Ia'')



(Ib'')



40 где X представляет собой O или S;

R^2 представляет собой H, галогено или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, -alk-гетероциклик или $-(alk)_q$ -OR;

45 R^5 представляет собой группу пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или $-(alk)_q$ -гетероциклик, где указанная группа пиперазин, пиперидин, пирролидин, сульфонилпиран или гетероциклик является незамещенной

или замещена C₁-C₆ алкилом, -(alk)_q-OR или -S(O)₂R¹⁰.

R представляет собой H или C₁-C₆ алкил, который является незамещенным;

R^{10} представляет собой H , C_3 - C_6 циклоалкильную группу, C_1 - C_6 алкил, который является незамещенным, или CF_3 ;

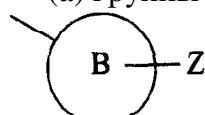
гетероциклик представляет собой 5- или 6-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, содержащую 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из O, N;

q равно 0 или 1;

¹⁰ alk представляет собой C₁-C₆ алкилен; и

R^3 выбран из:

(а) группы приведенной ниже формулы:



где В представляет собой фенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и Z выбран из H, -OR, -SR, CH₂OR, -(CH₂)_nOR, -C(O)N(R)₂, -

20 NR₂, -NRC(O)R, -S(O)_mN(R)₂, -NRS(O)_mR, галогена, где каждый R независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила, m равно 1 или 2, и q равно 0, 1 или 2;

(б) гетероарильной группы, которая содержит 1, 2 или 3 кольцевых атома азота, где эта группа является моноциклической или бициклической и является незамещенной или замещенной галогеном, $=O$, C_1-C_6 алкилом, $-OR$ или $-N(R)_2$;

25 И

(в) группы, содержащей бензольное кольцо, которое конденсировано с гетероарильной группой, как определено выше;

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условиях, что:

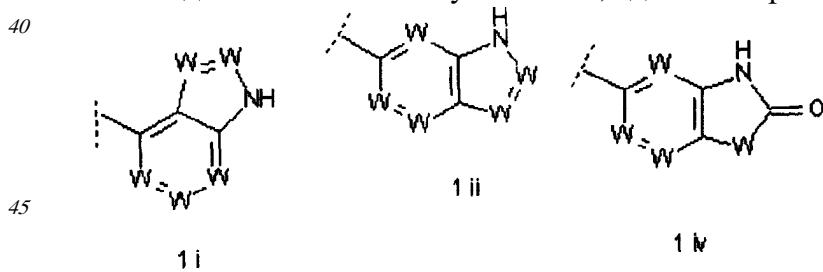
(i) когда X в формуле (Ia") представляет собой S, тогда R³ является иным, чем индольная или 3-гидроксифенильная группа; и

(ii) когда X в формуле (Ib") представляет собой S , тогда R^3 является иным, чем индольная группа.

³⁵ 5. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой (4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где R^2 представляет собой Н.

7. Соединение по любому из пп.1-4, где R^3 выбран из:



где W представляет собой CR^{10} или N ; каждый R^{10} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила.

8. Соединение по любому из пп.1-4, где R^3 представляет собой 1Н-индазол-4-ил.

9. Соединение, выбранное из:

(1*S*,4*S*)-2-((2-(1*H*-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-*a*]пиримидин-6-ил)метил)-5-

метилсульфонил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-
морфолинофуро[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-(N-морфолино)сульфонилпiperадин-1-ил)метил)-4-
5 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(((3S,5R)-3-метил-4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-
4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(пиrimидин-5-
10 ил)тиено[2,3-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((3S,5R)-3,5-диметил-4-метилсульфонилпiperазин-1-
ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

6-(((2R,6S)-4-метилсульфонил-2,6-диметилпiperазин-1-ил)метил)-2-(1Н-индазол-4-
15 ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

6-(((2R,6S)-4-изопропилсульфонил-2,6-диметилпiperазин-1-ил)метил)-2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

6-(((2R,6S)-4-трифторметилсульфонил-2,6-диметилпiperазин-1-ил)метил)-2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

6-(((R)-4-метилсульфонил-3-метилпiperазин-1-ил)метил)-2-(1Н-индазол-4-ил)-4-
20 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

3-(6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]
пиrimидин-2-ил)бензолсульфонамид;

(4-(6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]
25 пиrimидин-2-ил)фенил)метанол;

3-(6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]
пиrimидин-2-ил)бензамид;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-4-
30 метилсульфонилпiperазин-2-он;

1-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-
ил)метил)пiperазин-1-ил)-2-амино-2-метилпропан-1-он;

2-(2-метил-1Н-бензо[d]имиазол-1-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-
ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин;

35 (3-(6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-2-
ил)фенил)метанол;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N-метил-N-метоксиэтиламиносульфонилпiperидин-1-
ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N,N-диметиламиносульфонилпiperидин-1-ил)метил)-4-
40 морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N,N-диметиламиносульфонилпiperидин-1-ил)метил)-7-
метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperидин-1-ил)метил)-4-
45 морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N-метиламиносульфонилпiperидин-1-ил)метил)-4-
морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-7-метил-6-((4-(метилсульфонил)пiperидин-1-ил)метил)-4-
50 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N-4-метилпiperазиносульфонилпiperидин-1-ил)метил)-4-
4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(1Н-имидазол-1-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-

- морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
 2-(1Н-бензо[d]имиазол-1-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-
 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N,N-диметиламиносульфонилпiperидин-1-ил)метил)-4-
 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-N-морфолиносульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-
 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-7-метил-6-((4-(метилсульфонил)piperазин-1-ил)метил)-4-
 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-1-
 метилсульфонил-N-(2-морфолиноэтил)piperидин-4-амин;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]
 пиrimидин;
 1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-
 ил)метил)пирролидин-2-ил)-N-метилсульфонилметанамин;
 2-хлор-5-(6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-
 ил)фенол;
 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-(2-
 метоксиэтил)-1-метилсульфонилpiperидин-4-амин;
 4-фтор-3-(6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-
 ил)фенол;
 2,3-дифтор-5-(6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]
 пиrimидин-2-ил)фенол;
 5-(6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-
 ил)пиридин-3-ол;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((1-метилпiperидин-4-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]
 пиrimидин;
 6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиено[3,2-d]
 пиrimидин;
 (3-(6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-
 ил)фенил)метанол;
 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-
 тетрагидро-N-метил-2Н-сульфонилпиран-4-амин;
 2-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-
 ил)метил)piperазин-1-ил)-2-метилпропанамид;
 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-1-(2-
 метоксиэтил)-N-метилpiperидин-4-амин;
 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N,1-
 диметилpiperидин-4-амин;
 1-(2-гидроксиэтил)-4-((2-(3-гидроксифенил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-
 ил)метил)piperазин-2-он;
 4-((2-(3-гидроксифенил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-(2-
 метоксиэтил)-N-метилpiperазин-1-карбоксамид;
 (4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-
 ил)метил)piperазин-1-ил)(циклогропил)метанон;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)метил)-4-
 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(((S)-2-метил-4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-

морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

(3-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил)фенил)метанол;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он;

4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-карбальдегид;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-ил)этанон;

этил 4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-карбоксилат;

метил 4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-карбоксилат;

2-((2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-метил-N-метилсульфонилпирролидин-3-амин;

N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-метил(1-метилсульфонилпирролидин-2-ил)метанамин;

N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-метил-(1-метилсульфонилпирролидин)-3-амин;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperидин-4-ол;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пирролидин-3-ол;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperидин-3-ол;

(S)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пiperазин-1-ил)-2-аминоэтанон;

2-(1Н-индазол-6-ил)-6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-(2-метоксиэтил)-1-метилпiperидин-4-амин;

(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-1-метилсульфонилпiperазин-2-ил)-N,N-диметилметанамин;

N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N,1-метилсульфонилпiperидин-4-амин;

3-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил)бензолметилсульфониламин;

6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(пиrimидин-5-ил)тиено[3,2-d]пиrimидин;

2-(6-фторпiperидин-3-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

N-метил-3-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]

- пиrimидин-2-ил)benзамиd;
- 2-(3-фторфенил)-6-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
- 2-(2-фторпиридин-3-ил)-6-((4-метилсульфонилпiperазин-1-ил)метил)-4-5 морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;
- 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-(2-метоксипиrimидин-5-ил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин;
- {5-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]10 пиrimидин-2-ил]-пиrimидин-2-ил}-диметиламин;
- 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-пиридин-3-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- N-{4-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]15 пиrimидин-2-ил]-фенил}-метансульфонамид;
- N-{4-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-фенил}-ацетамиd;
- 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-2-пиридин-3-илтиено[2,3-d]пиrimидин;
- 20 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-(2-метилимидазол-1-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- 3-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-хиолин;
- 25 4-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин-2-ил]-изохинолин;
- 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- 4-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]30 пиrimидин-2-ил]-изохинолин;
- 3-[6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин-2-ил]-хинолин;
- 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((S)-4-метансульфонил-3-метилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- 35 2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолин-4-ил-6-[4-(пропан-2-сульфонил)-пiperазин-1-илметил]-тиено[2,3-d]пиrimидин;
- 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((R)-4-метансульфонил-3-метилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин;
- 40 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-2,2-диметилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-3,3-диметилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- 45 6-(4-метансульфонилпiperазин-1-илметил)-2-(2-метилbenзоимидазол-1-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-d]пиrimидин;
- 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((2S,6R)-4-метансульфонил-2,6-диметилпiperазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин;
- 2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-метил-(1-50 метилпiperидин-4-ил)-амин;
- 2-{4-[2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-пiperазин-1-ил}-N,N-диметилацетамиd;
- 2-{4-[2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиrimидин-6-илметил]-

пиперазин-1-ил}-N-метилизобутирамид;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-5-метил-4-морфолин-4-илтиено[2,3-d]пиримидин;

5 (R)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

10 1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксизетанон;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксизетанон;

15 (4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон;

(S)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он;

20 (R)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этанон;

25 (S)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

(R)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

30 1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксизетанон;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксизетанон;

35 (4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-амино-2-метилпропан-1-он;

40 (4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)(1-аминоциклогексил)метанон;

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминоэтанон;

45 (S)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он;

(R)-1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-аминопропан-1-он; и

1-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этанон;

50 2-(1Н-индол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[3,2-d]пиримидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-циклогексилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-

морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

5 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N-метилпиперидин-4-амин;

(S)-1-(4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

10 N-((2-(1Н-индазол-4-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-N,1-диметилпиперидин-4-амин;

15 6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил)тиено[3,2-d]пиrimидин;

(S)-1-((S)-4-((2-(1Н-индазол-4-ил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

20 2-(1Н-бензо[d]имидаZол-5-ил)-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

25 2-(2-метил-1Н-бензо[d]имидаZол-5-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

30 2-(1Н-индазол-5-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

35 6-((4-метилсульфонилпиперазин)1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиридин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидаZол-2(3Н)-он;

40 2-(1Н-бензо[d]имидаZол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин)1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-d]пиrimидин;

45 6-((4-метилсульфонилпиперазин)1-ил)метил)-4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин)5-ил)тиено[2,3-d]пиrimидин;

50 2-(1Н-индазол-4-ил)-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинофуро[2,3-d]пиrimидин;

(S)-2-гидрокси-1-(4-((7-метил-4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил)тиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-гидрокси-1-(4-((4-морфолино-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)тиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-гидрокси-1-(4-((7-метил-4-морфолино-2-(хинолин-3-ил)тиено[3,2-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-гидрокси-1-(4-((4-морфолино-2-(хинолин-3-ил)тиено[2,3-d]пиrimидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

55 2-метил-6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]пиrimидин-2-ил)-3Н-имидаZол[4,5-b]пиридин;

(S)-2-гидрокси-1-(4-((2-(2-метил-3Н-имидаZол[4,5-b]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

60 6-((4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-d]

пирамидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирамидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-д]пирамидин;

2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-[1,4]диазепан-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-д]пирамидин;

6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-2-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-д]пирамидин;

2-(1Н-индазол-5-ил)-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-илтиено[3,2-д]пирамидин;

2-(1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-д]пирамидин;

2-(2-метил-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-д]пирамидин;

15 4-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[2,3-д]пирамидин-2-ил)бензол-1,2-диамин; 4-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(пиридо[2,3-б]пиразин-7-ил)тиено[2,3-д]пирамидин-4-ил)морфолин; 5-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-морфолинотиено[3,2-д]пирамидин-2-ил)-1Н-индазол-3-амин; 6-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-

20 морфолинотиено[3,2-д]пирамидин-2-ил)-1Н-индазол-3-амин; 4-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)тиено[2,3-д]пирамидин-4-ил)морфолин; 4-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)тиено[2,3-д]пирамидин-4-

25 25 4-((6-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)тиено[2,3-д]пирамидин-4-ил)морфолин; N,1-диметил-N-((4-морфолино-2-(хинолин-3-ил)тиено[2,3-д]пирамидин-6-ил)метил)пиперидин-4-амин; и (S)-2-гидрокси-1-((7-метил-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-4-

30 морфолинотиено[3,2-д]пирамидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он и их фармацевтически приемлемые соли.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-9.

11. Композиция по п.10, которая приготовлена для перорального введения.

40

45

50