



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 495/04 (2013.01); C07D 215/02 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2017124993, 27.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
27.12.2012Дата регистрации:  
08.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

30.12.2011 KR 10-2011-0146818

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2014131390 30.12.2011

(43) Дата публикации заявки: 30.01.2019 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 08.11.2019 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,  
строение 3, ООО "Юридическая фирма  
Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

БАЕ Ин Хван (KR),  
СОН Дзунг Беом (KR),  
ХАН Санг Ми (KR),  
КВАК Еун Дзоо (KR),  
КИМ Хо Сеок (KR),  
СОНГ Дзи Йоунг (KR),  
БИУН Еун Йоунг (KR),  
ДЗУН Сеунг Ах (KR),  
АХН Йоунг Гил (KR),  
СУХ Квее Хиун (KR)

(73) Патентообладатель(и):

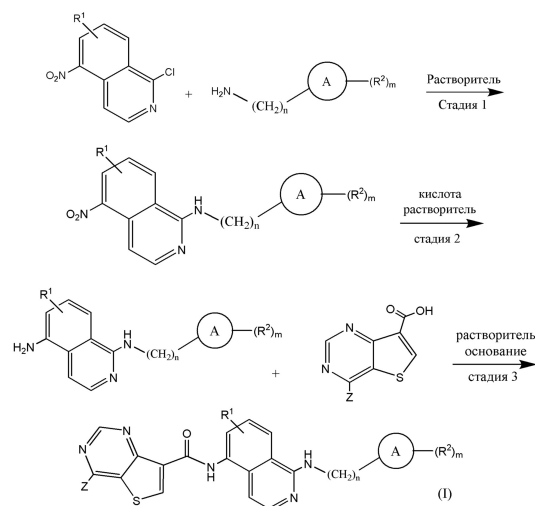
ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2011093672 A2, 04.08.2011. WO  
2011062372 A2, 26.05.2011. WO 2011093684 A2,  
04.08.2011. RU 2528046 C2, 10.09.2014. ЕА  
200802118 A1, 28.04.2009.

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

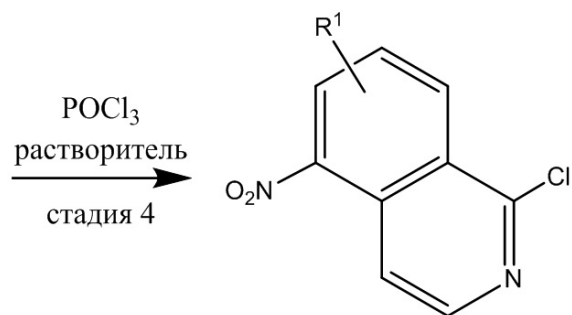
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения  
тиено[3,2-d]пиримидинового соединения формулы  
(I) или его фармацевтически приемлемой соли,  
который включает стадии реакции 1-3:



Изобретение относится также к способу получения соединения формулы

Значения радикалов представлены в п.1 формулы. 2 н. и 15 з.п. ф-лы, 5 табл., 125 пр.



RU 2705577 C2

RU 2705577 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 495/04* (2013.01); *C07D 215/02* (2013.01)(21)(22) Application: **2017124993, 27.12.2012**(24) Effective date for property rights:  
**27.12.2012**Registration date:  
**08.11.2019**

Priority:

(30) Convention priority:

**30.12.2011 KR 10-2011-0146818**Number and date of priority of the initial application,  
from which the given application is allocated:  
**2014131390 30.12.2011**(43) Application published: **30.01.2019 Bull. № 4**(45) Date of publication: **08.11.2019 Bull. № 31**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bolshaya Spasskaya, d. 25,  
stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma  
Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

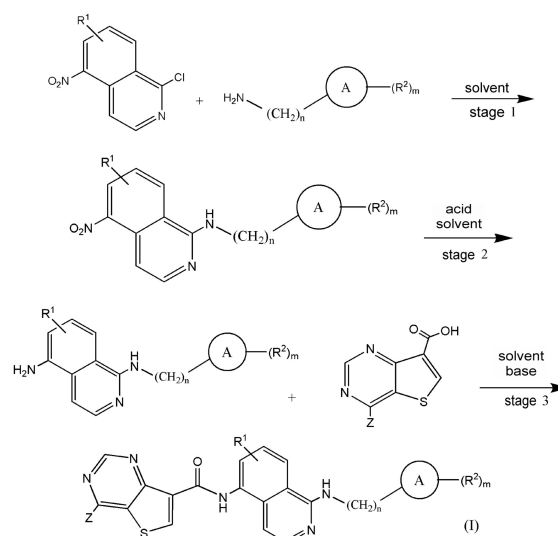
**BAE In Hwan (KR),  
SON Jung Beom (KR),  
HAN Sang Mi (KR),  
KWAK Eun Joo (KR),  
KIM Ho Seok (KR),  
SONG Ji Young (KR),  
BYUN Eun Young (KR),  
JUN Seung Ah (KR),  
AHN Young Gil (KR),  
SUH Kwee Hyun (KR)**

(73) Proprietor(s):

**HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)**(54) **THIENO[3,2-d]PYRIMIDINE DERIVATIVES WITH PROTEIN KINASE INHIBITORY ACTIVITY**

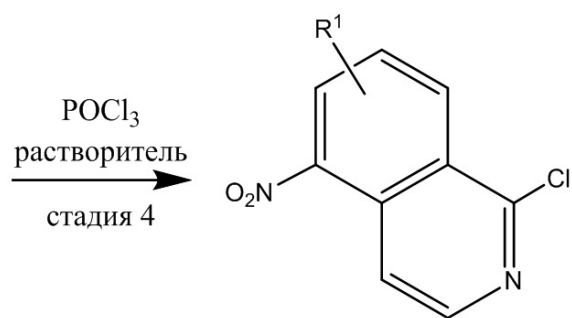
(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a process for the  
preparation of thieno[3,2-d]pyrimidine compound of  
formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt  
thereof, which comprises the steps of 1–3:

Invention also relates to a process for the preparation

of a compound of formula



Radical values are given in claim 1.

EFFECT: method of preparing a pharmaceutically acceptable salt is provided.

17 cl, 125 ex, 5 tbl

R U 2 7 0 5 5 7 7 C 2

R U 2 7 0 5 5 7 7 C 2

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к производным тиено[3,2-d]пиримидина и их фармацевтически приемлемым солям, обладающим ингибирующей активностью в отношении протеинкиназ, и фармацевтической композиции, содержащей их в качестве активного ингредиента, для профилактики и лечения заболеваний, вызванных аномальным ростом клеток протеинкиназ.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеинкиназа представляет собой фермент, который играет ключевую роль в опосредовании сигнальной трансдукции через фосфорилирование гидроксильной группы, присутствующей в остатке тирозина, серина или треонина, и, таким образом, принимает активное участие в регулировании роста клеток, дифференциации, пролиферации и т.д.

Хорошо известно, что баланс между «состоянием включено» и «состоянием выключено» внутриклеточного сигнального пути является существенно важным для поддержания гомеостаза клетки. Когда нормальный внутриклеточный сигнальный путь, например, в основном продолжение «состояния включено» внутриклеточных сигналов прерывается вследствие повышенной экспрессии или мутации определенной протеинкиназы, это может привести к вспышке различных заболеваний, таких как рак, воспалительное заболевание, нарушение обмена веществ и заболевание головного мозга. Считается, что геном человека содержит 518 протеинкиназ, которые составляют приблизительно 1,7% всех генов человека [Manning et al., Science, 298, (2002), 1912]; и протеинкиназы могут быть разделены на тирозинпротеинкиназы (90 или более типов) и серин/треонинпротеинкиназы. Тирозинпротеинкиназы могут быть разделены на рецепторные тирозинкиназы, включающие 58 различных киназ, которые могут быть дополнительно подразделены на 20 подтипов, и цитоплазматические/нерецепторные тирозинкиназы, включающие 32 различные киназы, которые могут быть дополнительно подразделены на 10 подтипов. Рецепторная тирозинкиназа имеет киназный домен на поверхности, где он может связывать фактор роста, и активный центр, где происходит фосфорилирование остатка тирозина. Связывание фактора роста с внеклеточным доменом рецептора может вызвать образование полимера рецептора тирозинкиназы, который может привести к аутофосфорилированию определенных остатков тирозина в цитоплазматическом домене. Это может инициировать каскад событий через фосфорилирование внутриклеточных протеинов, которые в конечном счете передают внеклеточный сигнал в ядро, таким образом вызывая транскрипцию и синтез различных генов, которые могут быть вовлечены в рост клеток, дифференциацию, пролиферацию и подобное.

Среди различных цитоплазматических киназ RAF является одной из киназ, которая участвует в линейном Ras-RAF-MEK-ERK митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК) пути, инициированном рецептором протеинкиназы, который активируется фактором роста [Solit, D. B. et al., Nature, 439, (2006), 358]. В настоящее время известны три типа ее изоформ, то есть A-RAF, B-RAF и C-RAF (RAF-1) [Jansen HW, et al., EMBO J, 2, (1983), 1969; Marais R. et al., Cancer Surv, 27, (1996), 101]. Поскольку аномальная активация в пути МАПК наблюдалась приблизительно в 30% тканей рака человека и генная мутация B-RAF и C-RAF, показывающая отклоняющуюся от нормы активацию, подтверждалась в тканях рака, общепринято, что RAF играет очень важную роль в пути МАПК тканей рака.

Соответственно, были предложены способы применения соединения, обладающего ингибирующим действием в отношении аномальных активностей RAF-киназ, для

лечения рака. Следовательно, ряд ингибиторов RAF и модифицированных RAF-киназ в настоящее время находится на стадии разработки или проходит испытания в текущих клинических исследованиях. Примеры таких ингибиторов RAF-киназ включают: сорафениб (Нексавар®, Bayer), который используется для лечения рака печени, вемурафениб (PLX-4032, RG7204, Roche), который недавно был одобрен для лечения меланомы; и примеры, которые в настоящее время проходят клинические испытания, включают: регорафениб и RDEA119 Bayer, RAF265 Novartis, E3810 Advan Chem, DCC2036 Deciphera Pharma, SKI-27 Chugai Pharma, RO-5126766 Roche и т.д.

Однако эффективность таких лекарственных средств была поставлена под сомнение при введении их в течение периода времени, несмотря на их хорошую первоначальную производительность, так как у некоторых пациентов наблюдалась резистентность к лекарственному средству приблизительно через 7 месяцев после первоначального введения лекарственного средства.

Было постулировано, что такое ухудшение может быть связано с резистентностью к лекарственному средству ингибитора B-RAF, которое вызвано аномальной активацией пути МАПК вследствие изменений в RAF, активацией комплементарной сигнальной системы среди различных изоформ RAF или активацией различных рецепторных киназ кроме МАПК в результате активации различных путей Ras, ключевого протеина, используемого в преобразовывающем сигнал каскаде, который состоит из K-Ras, N-Ras и H-Ras подтипов.

Один из сигнальных путей, в котором RAF-киназы не принимают участие, представляет собой C-FMS (клеточная кошачья саркома McDonough), также известная как рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R), который является членом семейства генов, первоначально выделенных из штамма Susan McDonough вирусов саркомы кошки. FMS представляет собой рецептор для макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), кодируемого C-FMS протоонкогеном, который принадлежит к классу III RTK наряду с Kit, Fit-3 и PDGFR. Было сообщено, что FMS тирозинкиназа участвует в раковых метастазах.

Другой пример представляет собой рецепторный белок тирозинкиназы, называемый рецептор с дискоидиновым доменом (DDR), который представляет собой подсемейство рецепторных тирозинкиназ, которые обладают внеклеточным доменом, связанным с лектина дискоидином. В случае животных, таких как люди, существуют два типа белков DDR, типа DDR1 и типа DDR2, которые имеют подобные аминокислотные последовательности и кодируются различными генами друг от друга. Было сообщено, что DDR белки могут быть вовлечены в процесс роста рака и метастазов. Кроме того, повышенная экспрессия DDR наблюдалась в некоторых опухолевых клетках, вместе с отчетом о том, что повышенная экспрессия DDR увеличивала экспрессию MMP-1 и MMP-2, которые, как известно, участвуют в росте рака. Таким образом, ожидается, что ингибирование таких киназ может привести к терапевтическому эффекту в отношении различных типов рака. Следовательно, соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении не только RAF, но также FMS, DDR1 и DDR2 киназ может быть более пригодным для лечения различных типов рака, включая резистентный рак, по сравнению со стандартным ингибитором RAF-киназы.

## РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

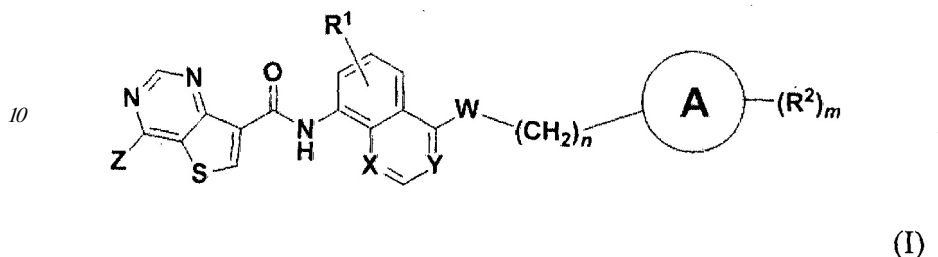
### ПРОБЛЕМА, КОТОРУЮ РЕШАЮТ С ПОМОЩЬЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение соединения и фармацевтической композиции, содержащей его, для профилактики или лечения неустраняемого рака, такого как резистентный рак с помощью ингибирования не только

RAF, который представляет собой ключевой регулятор роста клеток, дифференциации и пролиферации, но также FMS, DDR1 и DDR2 киназ.

### СРЕДСТВА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения обеспечивают производное тиено[3,2-d]пиримидина формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, обладающие ингибирующей активностью в отношении RAF, FMS, DDR1 и DDR2 киназ:



в которой

A представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил, в которой указанный арил или гетероарил является необязательно восстановленным или замещенным водородом;

W представляет собой O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH, -NHNH- или 3-6-членный

гетероциклоалкил;

X и Y представляют собой каждый независимо CH или N;

Z представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>алкил или NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, в которой указанные R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой каждый независимо водород, C<sub>1-6</sub>алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-B-, B

представляет собой NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-3</sub>алкил или C<sub>1-3</sub>алкокси, в которой указанный алкил или алкокси является незамещенным или замещенным одним или более атомами галогена;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CN, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -NHC(O)R<sup>12</sup>, -NHC(O)OR<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>14</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арилокси, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероарилокси, в которой указанный R<sup>2</sup> присоединен к A с помощью -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- или замещен C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>2-4</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилкарбонилем или одним или более атомами галогена,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляют собой каждый независимо водород, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем указанный алкил, алкокси, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более атомами галогена;

q представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

p представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5;

n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

когда A представляет собой водород, m представляет собой 0.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию, содержащую соединение, выбранное из группы, состоящей из производного тиено[3,2-d]пиримидина формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, гидрата и сольвата в качестве активного ингредиента для профилактики или лечения заболеваний, вызванных аномальной активацией протеинкиназы.

### ЭФФЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из производного тиено[3,2-d]пиримидина формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, гидрата и сольвата, в соответствии с настоящим изобретением является эффективной для профилактики или лечения заболеваний аномального роста клеток, вызванного аномальной активацией протеинкиназы.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Используемый в настоящем описании термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому или йоду, если не указано иначе.

Используемый в настоящем описании термин «алкил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному остатку, если не указано иначе.

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкил» относится к циклическому алкилу, например, циклопропилу, если не указано иначе.

Используемый в настоящем описании термин «арил» относится к моноциклической или бициклической ароматической группе, например, фенилу и нафтилу, если не указано иначе.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклоалкил» относится к циклическому алкилу, например, моноциклическому или бициклическому алкилу, который содержит один или более гетероатомов, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, N и S, если не указано иначе. Примеры моногетероциклоалкила включают пиперидинил, морфолинил, тиаморфолинил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперазинил и их подобные группы, но не ограничиваются ими.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарил» относится к ароматической группе, например, моноциклической или бициклической группе, которая содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, N и S, и один или более углеродов членов кольца замещен C=O, если не указано иначе. Примеры моноциклического гетероарила включают тиазолил, оксазолил, тиофенил, фуранил, пирролил, имидазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тиадиазолил, тетразолил, оксadiaзолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и их подобные группы, но не ограничиваются ими. Примеры бициклического гетероарила включают индолил, бензотиафенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензтиазолил, бензтиадиазолил, бензтриазолил, хинолинил, изохинолинил, фуринил, фуропиридинил, оксохромен, диоксоизоиндолин и их подобные группы, но не ограничиваются ими.

Соединение настоящего изобретения может также образовывать фармацевтически приемлемую соль. Такая соль может представлять собой фармацевтически приемлемую нетоксичную кислотно-аддитивную соль, содержащую анион, но не ограничиваясь ими. Например, соль может включать кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и другие; органическими карбоновыми кислотами, такими как винная кислота,

муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и другие; и сульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота и другие. Среди них предпочтительными являются кислотно-аддитивные соли, образованные с помощью серной кислоты, метансульфоновой кислоты или галогенводородной кислоты, и других.

Дополнительно, соединение настоящего изобретения может иметь асимметричный углеродный центр и, таким образом, может присутствовать в виде R или S изомера, рацемических соединений, смеси диастереомеров или отдельного диастереомера, причем такие целые изомеры и смеси включены в объем настоящего изобретения.

Кроме того, сольваты и гидраты соединения формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представлен производными тиено[3,2-d]пиримидина формулы (I),

в которой:

A представляет собой арил или гетероарил;

W представляет собой NH;

Z представляет собой  $NR^3R^4$ ;

X представляет собой CH; и

Y представляет собой N.

Предпочтительные производные тиено[3,2-d]пиримидина настоящего изобретения дополнительно представлены ниже. В дополнение к производным их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, гидраты или сольваты также могут быть использованы.

1) 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

2) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

3) N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

4) 4-(циклопропиламино)-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

6) 4-(циклопропиламино)-N-(6-метил-1-((3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

7) 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

8) 4-(циклопропиламино)-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

9) N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-(метиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

10) 4-амино-N-(1-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

11) 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

12) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

13) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

14) 4-амино-N-(1-((2-метокси-5-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5 15) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

16) 4-амино-N-(1-((4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

10 17) 4-амино-N-(6-метил-1-(п-толиламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

18) 4-амино-N-(1-((4-изопропилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

19) 4-амино-N-(1-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

15 20) 4-амино-N-(1-((4-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

21) 4-амино-N-(6-метил-1-(тиазол-2-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

20 22) 4-амино-N-(1-((4-цианофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

23) 4-амино-N-(6-метил-1-(хинолин-5-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

24) 4-амино-N-(1-((4-этоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

25 25) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-феноксифенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

26) 4-амино-N-(1-((4-гидроксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

30 27) 4-амино-N-(1-((4-изопропоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

28) 4-амино-N-(1-(4-(диметиламино)фенил)амино-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

29) 4-амино-N-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

35 30) 4-амино-N-(1-((3,4-диметоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

31) 4-амино-N-(1-((3-фтор-4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

40 32) 4-амино-N-(6-метил-1-((3,4,5-триметоксифенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

33) 4-амино-N-(6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

34) 4-амино-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

45 35) 4-амино-N-(6-метил-1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

36) 4-амино-N-(4-((4-хлорфенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

37) 4-(циклопропиламино)-N-(1-((4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)

тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

38) 4-амино-N-(1-((3-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

39) 4-амино-N-(1-((3-бромфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

40) 4-амино-N-(1-((2,4-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

41) 4-амино-N-(1-((3,4-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

42) 4-амино-N-(1-((3,5-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

43) 4-амино-N-(6-метил-1-((3,4,5-трихлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

44) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

45) 4-амино-N-(1-бензиламино-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

46) 4-амино-N-(6-метил-1-феноксизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

47) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-морфолинофенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

48) N-(1-((4-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

49) 4-амино-N-(6-метил-1-(пиримидин-4-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

50) 4-амино-N-(1-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

51) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(трифторметокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

52) 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

53) 4-амино-N-(5-((4-хлорфенил)амино)нафталин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

54) 4-амино-N-(1-((4-этинилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

55) 4-амино-N-(1-(изопропиламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

56) 4-амино-N-(1-(индолин-6-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

57) 4-амино-N-(1-((4-(фторметокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

58) N-(1-(4-хлорфениламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

59) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

60) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

61) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диэтиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-

5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

62) 4-амино-N-(1-((1,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

63) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

64) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(морфолинометил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

65) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

66) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диизопропиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

67) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

68) трет-бутил-4-(5-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат;

69) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперазин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

70) 4-амино-N-(1-((3-хлор-4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

71) 4-амино-N-(1-((3-(диметилкарбамоил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

72) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилкарбамоил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

73) 4-амино-N-(1-((4-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

74) 4-амино-N-(1-((4-бром-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

75) 4-амино-N-(1-((4-метоксибензил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

76) 4-амино-N-(1-((4-хлорбензил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

77) 4-амино-N-(1-(2-(4-хлорфенил)гидразинил)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

78) 4-амино-N-(1-((3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

79) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-оксо-4Н-хромен-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

80) N-(1-((3-ацетилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

81) 4-амино-N-(1-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

82) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(трифторметокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

83) N-(1-((4-ацетилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

84) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

85) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено

[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

86) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(метоксиметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

87) 4-амино-N-(1-((4-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

88) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

89) 4-амино-N-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

90) 4-амино-N-(1-((2-хлорпиридин-4-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

91) 4-амино-N-(6-метил(4-(метилсульфонамидометил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

92) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидометил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

93) 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

94) 4-амино-N-(1-((3-бром-4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

95) 4-амино-N-(1-((4-(диметилкарбамоил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

96) N-(1-((3-ацетамидофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

97) 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1Н-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

98) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфинил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

99) 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

100) 4-амино-N-(1-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

101) 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(2,2,2-трифторацетил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

102) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-пропионилфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

103) 4-амино-N-(1-((4-гексаноилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

104) N-(1-((1-ацетил-1Н-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

105) 4-амино-N-(1-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

106) 4-амино-N-(6-метил-1-((5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

107) 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2Н-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

108) метил-4-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)бензоат;

109) 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1Н-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено

[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

110) 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2Н-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

111) 4-амино-N-(6-метил-1-((6-метилпиридин-3-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

112) 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1Н-индол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

113) трет-бутил-6-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-1Н-индазол-1-карбоксилат;

114) N-(1-((1Н-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид гидрохлорид;

115) 4-амино-N-(1-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

116) 4-амино-N-(1-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

117) 4-амино-N-(1-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

118) 4-амино-N-(1-((3-хлор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

119) 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

120) 4-амино-N-(1-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

121) 4-амино-N-(1-(бензо[d]тиазол-6-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

122) N-(1-((1Н-индазол-5-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

123) 4-амино-N-(1-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид;

124) 4-амино-N-(1-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид; и

125) 4-амино-N-(6-метил-1-(пиперидин-1-ил)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид.

Производные настоящего изобретения могут быть получены с помощью Схемы реакции 3 с использованием интермедиатов, полученных в Схеме реакции 1 и Схеме реакции 2, показанных ниже, или интермедиатов, которые являются коммерчески доступными, соответственно. Дополнительно, анализ по массе полученных производных тиено[3,2-d]пиримидина могут проводить с помощью MicroMass ZQ<sup>TM</sup> (Waters.)

Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента производные тиено[3,2-d]пиримидина или их соли, изомеры, гидраты или сольваты, может быть использована для профилактики или лечения заболеваний аномального роста клеток, вызванного аномальной активацией протеинкиназы.

Примеры протеинкиназы включают ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/cyclinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DDR1, DDR2, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms (CSF-1), Fyn, GSK3бета, HIPK1, IKKбета, IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR альфа, PDGFR бета, PDK1, Pim-1, PKA, PKВальфа, PKСальфа, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1,

SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk или ZAP-70. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением обладает хорошей ингибирующей активностью в отношении вышеуказанных киназ.

Примеры заболеваний аномального роста клеток, вызванного аномальной активацией протеинкиназы, в отношении которых фармацевтические композиции изобретения являются эффективными, включают рак желудка, рак легких, рак печени, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак поджелудочной железы, рак мозга, рак костей, меланому, рак молочной железы, склерозирующий аденоз, рак матки, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак почки, саркому, рак предстательной железы, рак мочеиспускательного канала, рак мочевого пузыря, рак крови, лимфому, фиброаденому, воспаление, сахарный диабет, ожирение, псориаз, ревматоидный артрит, гемангиому, острую или хроническую болезнь почек, коронарный рестеноз, аутоиммунные заболевания, бронхиальную астму, нейродегенеративные заболевания, острую инфекцию или глазные болезни, вызванные ангиогенезом.

Фармацевтическая композиция изобретения может содержать фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция может содержать лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов трансдукции клеточных сигналов, ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антиметаболитов, антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологической реакции, антигормональных агентов, антиандрогена, ингибиторов дифференциации/пролиферации/выживания клеток, ингибиторов апоптоза, ингибиторов воспаления и ингибиторов Р-гликопротеина. В случае, когда фармацевтическая композиция изобретения превращена в состав, она может быть использована в комбинации с указанным лекарственным средством, или превращена в комбинированный состав.

Фармацевтическая композиция изобретения может содержать стандартные фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция может быть составлена в соответствии со стандартными способами и может быть получена в форме составов для перорального применения, таких как таблетка, пилюля, порошок, капсула, сироп, эмульсия, микроэмульсия и другие или составов для парентерального применения, таких как для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения.

Для пероральных составов могут быть использованы вспомогательные вещества или носители, такие как целлюлоза, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, декстроза, фосфат кальция, стеариновая кислота, стеарат магния, стеарат кальция, желатин, тальк, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, разбавители и другие. Для инъекционных составов могут быть использованы вспомогательные вещества или носители, такие как вода, солевой раствор, раствор глюкозы, аналоги раствора глюкозы, спирты, гликоли, простые эфиры (например, полиэтиленгликоль 400), масла, жирные кислоты, эфиры жирных кислот, глицериды, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты и другие.

В дальнейшем объясняется примерный способ получения соединения настоящего изобретения.

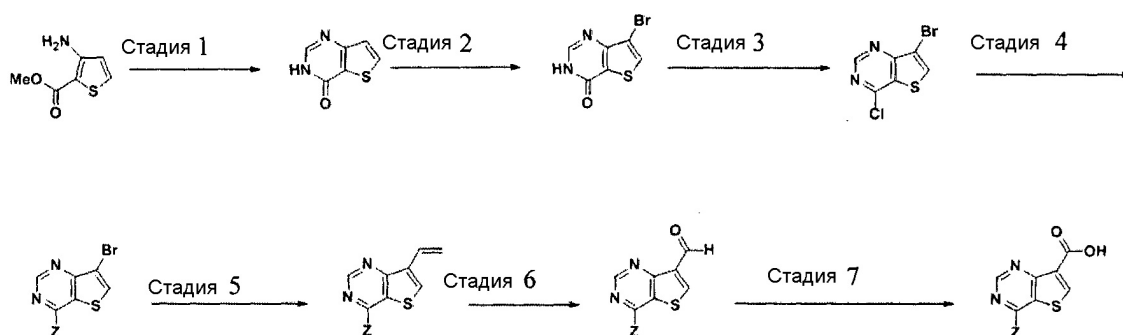
Следующие сокращения используются в Примерах получения, Способах получения и Примерах ниже:

|                        |
|------------------------|
| ДЭХФ: диэтилхлорфосфат |
|------------------------|

|                                                                              |                        |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| ДИПЭА: N,N-диизопропилэтиламин                                               |                        |
| НАТУ: [2-(1H-9-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат] |                        |
| ГОБТ: N-гидроксibenзотриазол                                                 |                        |
| ДМФ: N,N-диметилформамид                                                     |                        |
| ДМСО: диметилсульфоксид                                                      | ЭА: этилацетат         |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : дихлорметан                                | EtOAc: этилацетат      |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : безводный сульфат натрия                   | NaOH: гидроксид натрия |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : карбонат цезия                             | ТГФ: тетрагидрофуран   |
| NaBH(OAc) <sub>3</sub> : триацетоксиборгидрид натрия                         |                        |
| АИБН: азобисизобутиронитрил                                                  |                        |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> : трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)  |                        |

Соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением может быть получено с помощью Схемы реакции 3 с использованием интермедиатов, полученных в Примерах получения 1 и 2, как показано в Схемах реакций 1 и 2, соответственно.

#### Схема реакции 1



в которой Z представляет собой, как определено в формуле (I).

Вышеуказанные способы реакции проиллюстрированы в следующих многостадийных реакциях.

#### <Стадия 1-1>

Безводную уксусную кислоту (от 12 до 13 эквивалентов) и муравьиную кислоту (от 12 до 15 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) смешивают. К полученному реакционному раствору добавляют метил-3-аминотиофен-4-карбоксилат (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица) и перемешивают в течение приблизительно от 2 до 4 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор удаляют при пониженном давлении. Отдельно добавляют формиат аммония (от 8/0 до 9/0 эквивалентов) и формаид (150 мл, 3,76 моль) и смесь перемешивают в течение приблизительно от 20 до 40 минут. Синтезированный материал добавляют к полученной реакционной смеси и перемешивают в течение приблизительно от 7 до 9 часов при температуре в диапазоне от 140 до 160°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно перемешивают в течение приблизительно от 11 до 13 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают водой для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 1-2>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 1-1>, растворяют в уксусной кислоте (от 9,0 до 11,0 эквивалентов). Отдельно бром (от 3,0 до 4,0 эквивалентов) разбавляют в уксусной кислоте (от 9,0 до 11,0 эквивалентов) и полученный раствор медленно добавляют к приготовленному раствору. Реакционный раствор помещают в герметичный реактор и перемешивают в течение от 17 до 19 часов при температуре в диапазоне от 110 до 130°C. Реакционную смесь

охлаждают до комнатной температуры и уксусную кислоту удаляют при пониженном давлении. В смесь выливают воду со льдом и полученное твердое соединение отфильтровывают с последующим высушиванием. Желаемое соединение получают без дополнительной очистки.

5 <Стадия 1-3>

Диметилформамид (от 2,0 до 3,0 эквивалентов) и дихлорметан (от 3,0 до 4,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) добавляют в реактор. Отдельно оксалилхлорид (от 3,0 до 4,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) разбавляют в дихлорметане (от 3,0 до 4,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной  
10 единицы) и полученный раствор добавляют к раствору, приготовленному в течение периода приблизительно от 20 до 40 минут. Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица 35 г, 0,15 моль), полученное в <Стадии 1-2>, добавляют к нему, нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение от 2,5 до 4,0 часов. Температуру понижают и медленно добавляют воду. Полученный органический слой  
15 отделяют и водный слой подвергают экстракции с использованием дихлорметана. Полученный органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой отфильтровывают, и дистиллируют при пониженном давлении, и высушивают в атмосфере азота для получения желаемого соединения.

<Стадия 1-4>

20 Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 1-3>, и 2,0 М аммиака (от 15 до 25 мл/г из расчета стандартной эквивалентной единицы) растворяют в растворителе 2-пропаноле, герметизируют в контейнере и перемешивают. Температуру окружающей среды повышают в диапазоне от 95 до 100°C с последующим перемешиванием в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждают до  
25 комнатной температуры и растворитель дистиллируют при пониженном давлении. Дистиллированную воду (от 40 до 55 мл/г из расчета стандартной эквивалентной единицы) добавляют к концентрату с последующим перемешиванием в течение от 20 до 40 минут. Полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают два раза дистиллированной водой (от 15 до 25 мл/г из расчета стандартной эквивалентной  
30 единицы). Соединение высушивают в сушильном шкафу при от 45 до 55°C с получением желаемого соединения.

<Стадия 1-5>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 1-4>, тетраakis(трифенилфосфин)палладий (от 0,05 до 0,08 эквивалентов) и  
35 иодид меди (от 1,0 до 1,2 эквивалентов) растворяют в растворителе 1,4-диоксане (от 1,5 до 2,5 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и перемешивают. Трибутил(винил)олово (от 1,1 до 1,5 эквивалентов) медленно добавляют к полученному реакционному раствору и нагревают с обратным холодильником в течение 6 часов или более, предпочтительно приблизительно от 6 до 8 часов. Реакционный раствор  
40 охлаждают до комнатной температуры и к нему добавляют водный раствор фторида калия (от 3,0 до 4,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и этилацетат (от 3,0 до 4,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим интенсивным перемешиванием в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов. Реакционный раствор отфильтровывают через слой  
45 целита при пониженном давлении, промывают этилацетатом (от 0,5 до 0,8 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы). Органический слой фильтрата отделяют и высушивают над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой отфильтровывают и дистиллируют при пониженном давлении, добавляют смешанный

раствор этилацетата/гексана = 1/1 (об./об.) (от 0,8 до 1,2 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Полученный реакционный раствор отфильтровывают при пониженном давлении и промывают смешанным раствором этилацетата/гексана = 1/1 (об./об.) (от 0,4 до 0,6 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы). Полученное твердое вещество высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 45 до 55°C) в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 1-6>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 1-5>, перемешивают со смешанным раствором хлороформа (от 0,8 до 1,2 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и метанола (от 0,8 до 1,2 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы). Полученный реакционный раствор охлаждают от -65 до -78°C, поскольку вводят газообразный азот с последующей подачей газообразного озона в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов. Генератор озона удаляют и реакционный раствор доводят до комнатной температуры, тогда как вводят газообразный азот, к нему добавляют диметилсульфид (от 0,2 до 0,4 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим перемешиванием в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении и добавляют к концентрату этилацетат (от 0,3 до 0,5 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим перемешиванием в течение от 1,0 до 1,5 часов. Полученный раствор отфильтровывают при пониженном давлении и отфильтрованное твердое вещество промывают этилацетатом (от 0,04 до 0,06 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы). Отфильтрованное твердое вещество высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 45 до 55°C) в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 1-7>

Динатрия гидрофосфат (48,2 г, 0,402 моль) растворяют в дистиллированной воде (180 мл) и реакционный раствор охлаждают до 5°C или ниже, предпочтительно приблизительно от 5 до -3°C. Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 1-6>, растворяют в смешанном растворе ацетона (от 0,8 до 1,2 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и диметилсульфоксида (от 0,8 до 1,2 л/моль) с последующим медленным добавлением полученного раствора к реакционному раствору, приготовленному при 5°C или ниже, предпочтительно в температурном диапазоне приблизительно от 5,0 до 3,0°C. Отдельно хлорит натрия (от 1,0 до 1,3 эквивалентов) растворяют в дистиллированной воде (от 0,8 до 1,2 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим медленным добавлением полученного раствора к реакционному раствору, приготовленному при 5°C или ниже, предпочтительно в температурном диапазоне приблизительно от 5,0 до 1,0°C. Реакционный раствор нагревают до комнатной температуры с последующим перемешиванием в течение 2,5 или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов. К нему добавляют дистиллированную воду (от 8,0 до 12 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим дополнительным перемешиванием в течение 4,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 4,5 до 5,5 часов. Реакционный раствор отфильтровывают при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывают диэтиловым эфиром (от 0,3 до 0,5 л/моль). К

отфильтрованному твердому веществу добавляют этанол (от 0,8 до 1,2 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и раствор дистиллируют при пониженном давлении, высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 45 до 55°C) в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов для

#### Схема реакции 2

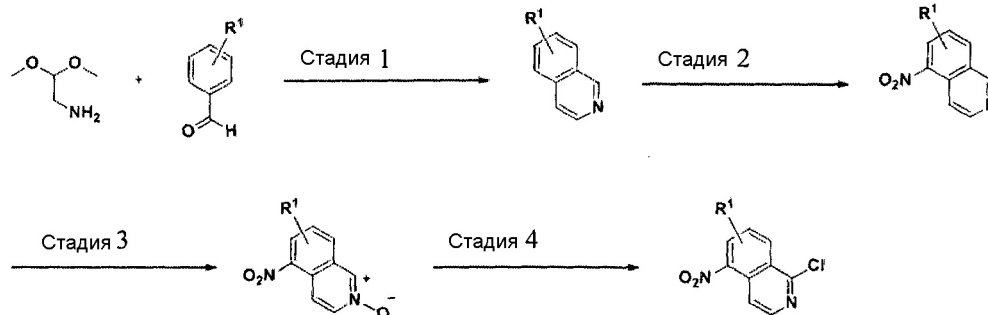


Схема реакции 2 иллюстрирует способ реакции, когда  $\text{X}=\text{CH}$  и  $\text{Y}=\text{N}$  в соединении формулы (I), в которой  $\text{R}^1$  представляет собой, как определено в формуле (I).

Вышеуказанные способы реакции проиллюстрированы в следующих многостадийных реакциях.

#### <Стадия 2-1>

Альдегид (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), замещенный  $\text{R}^3$ , перемешивают в растворителе хлороформе (от 1,6 до 2,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и к нему медленно добавляют аминокетальдегид диметилацеталь (от 1,0 до 1,2 эквивалентов) с последующим перемешиванием при от 80 до 95°C до тех пор, пока не испарится приблизительно половина реакционного раствора. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и полученный желтый реакционный раствор растворяют в хлороформе (от 0,8 до 1,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) с последующим охлаждением реакционного раствора до 5°C или ниже, предпочтительно приблизительно от 5 до 0°C. К реакционному раствору медленно добавляют этилхлорформиат (от 1,0 до 1,2 эквивалентов) и триэтилфосфит (от 1,2 до 1,4 эквивалентов) в течение от 0,5 до 1,0 часа. Полученный реакционный раствор перемешивают в течение от 20 до 28 часов при комнатной температуре. В дальнейшем реакционный раствор охлаждают до 5°C или ниже, предпочтительно приблизительно от 5 до 0°C и затем к нему медленно добавляют тетрахлорид титана (от 3,8 до 4,2 эквивалентов) в течение от 0,5 до 1,0 часа и нагревают с обратным холодильником в течение 10 часов или более, предпочтительно приблизительно от 10 до 14 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры с последующим перемешиванием в течение 10 часов или более, предпочтительно от 10 до 14 часов. Воду со льдом выливают в реакционную смесь для разделения органического слоя и водного слоя и водный слой промывают дихлорметаном. Водный слой выливают в насыщенный раствор тартрата калия-натрия, и доводят до pH от 8,0 до 9,5 с помощью добавления раствора аммиака, и подвергают экстракции  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученные органические слои высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 2-2>

Серную кислоту (от 300 до 400 л/моль из расчета стандартной эквивалентной

единицы) добавляют к соединению (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученному в <Стадии 2-1>, и перемешивают. Реакционный раствор охлаждают до 5°C или ниже, предпочтительно приблизительно от 5 до 0°C с последующим медленным добавлением нитрата калия (от 2,0 до 2,2 эквивалентов). Реакционный раствор перемешивают в течение 3 часов или более, предпочтительно приблизительно от 3 до 4 часов при температуре от 5 до 0°C. Реакционную смесь выливают в воду со льдом и доводят до pH от 11 до 12 с помощью добавления 5 N раствора NaOH с последующим перемешиванием в течение 11 часов или более, предпочтительно приблизительно от 11 до 13 часов при комнатной температуре. Образованное твердое вещество отфильтровывают при пониженном давлении с последующим промыванием водой. Отфильтрованное твердое вещество высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 35 до 45°C) в течение 3 часов или более, предпочтительно приблизительно от 3 до 4 часов для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 2-3>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 2-2>, растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (от 2,8 до 3,3 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и реакционный раствор охлаждают до 5°C или ниже, предпочтительно приблизительно от 5 до 0°C. В дальнейшем м-ХПБК (от 1,5 до 1,7 эквивалентов) медленно добавляют к реакционному раствору в течение от 0,5 до 1 часа с последующим перемешиванием в течение 10 часов или более, предпочтительно приблизительно от 10 до 11 часов при температуре от 5 до 0°C. Реакционную смесь доводят до pH от 10 до 11 с помощью добавления 1 N раствора NaOH и подвергают экстракции  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученные органические слои высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 2-4>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 2-3>, растворяют в 1,2-дихлорэтаноле (от 8 до 9 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и к реакционному раствору добавляют при комнатной температуре  $\text{POCl}_3$  (от 4,5 до 5,5 эквивалентов). Затем реакционный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 6 часов или более, предпочтительно приблизительно от 6 до 7 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с помощью дистилляции растворителя при пониженном давлении. Концентрированное твердое вещество растворяют в дихлорметане. К нему добавляют воду со льдом и смешанный раствор подвергают экстракции дихлорметаном. Полученный органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Смешанный раствор этилацетата/гексана = 1/1 (об./об.) добавляют к концентрированному твердому веществу с последующим перемешиванием в течение 2 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2 до 2,5 часов при комнатной температуре. Полученное твердое вещество отфильтровывают при пониженном давлении и промывают смешанным раствором этилацетата/гексана = 1/1 (об./об.). Отфильтрованное твердое вещество высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 35 до 45°C) в течение 3 часов или более, предпочтительно приблизительно от 3 до 4 часов для получения желаемого соединения.

#### Схема реакции 3

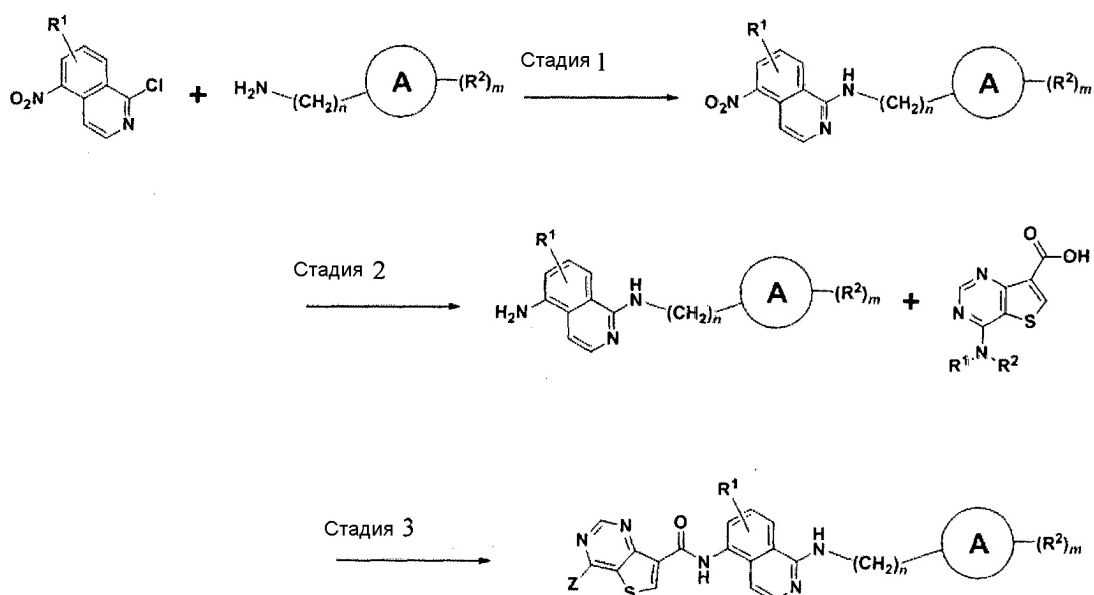


Схема реакции 3 иллюстрирует способ реакции, когда W представляет собой NH в соединении формулы (I), в которой A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n и m представляют собой, как определено в формуле (I).

Вышеуказанные способы реакции проиллюстрированы в следующих многостадийных реакциях.

#### <Стадия 3-1>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 2-4>, растворяют в 2-пропаноле (от 2,0 до 4,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и к реакционному раствору добавляют при комнатной температуре амин, содержащий кольцо A (от 0,6 до 0,9 эквивалентов). Реакционный раствор герметизируют и перемешивают в течение 9 часов или более, предпочтительно приблизительно от 9 до 11 часов при температуре от 85 до 95°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и полученное твердое вещество отфильтровывают при пониженном давлении с последующим промыванием этилацетатом. Отфильтрованное твердое вещество высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 45 до 55°C) в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 3-2>

Железо (от 3,0 до 5,0 эквивалентов) и концентрированную хлористоводородную кислоту (от 0,04 до 0,06 мл/ммоль) добавляют к смешанному раствору этанола/воды = 1/1 (об./об.) (от 3,0 до 5,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и нагревают с обратным холодильником в течение от 0,5 до 1,5 часов. Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 3-1>, добавляют к реакционной смеси и нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 1,5 до 2,5 часов. Реакционную смесь отфильтровывают через слой целита при пониженном давлении и промывают смешанным раствором хлороформа/2-пропанола = 4/1 (об./об.). Полученный фильтрат дистиллируют при пониженном давлении и растворяют в смешанном растворе хлороформа/2-пропанола = 4/1 (об./об.). Органический слой промывают водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют

при пониженном давлении для получения желаемого соединения.

#### <Стадия 3-3>

Соединение (1,0 эквивалент, стандартная эквивалентная единица), полученное в <Стадии 1-7>, растворяют в диметилформамиде (от 1,0 до 3,0 л/моль из расчета стандартной эквивалентной единицы) и к реакционному раствору добавляют при температуре от 4 до -4°C ДЕСР (от 1,8 до 2,2 эквивалентов) и ДИПЭА (от 3,6 до 4,4 эквивалентов). Реакционный раствор перемешивают в течение от 5 до 15 минут. Соединение (от 0,45 до 0,55 эквивалентов), полученное в <Стадии 3-2>, добавляют к реакционной смеси и смесь перемешивают в течение 11 часов или более, предпочтительно приблизительно от 11 до 13 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. К концентрированному твердому веществу добавляют этилацетат с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 1,5 до 2,5 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывают при пониженном давлении и промывают этилацетатом и метанолом. Отфильтрованное твердое вещество высушивают потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (от 35 до 45°C) в течение 2,5 часов или более, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 3,5 часов для получения желаемого соединения.

Синтез производных настоящего изобретения могут проводить, используя общую схему реакции, такую как Схемы реакции 1, 2 и 3, показанные выше, и анализ по массе могут проводить с помощью MicroMass ZQ<sup>TM</sup> (Waters).

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента для профилактики или лечения заболеваний аномального роста клеток, вызванного повышенной активностью (аномальной активацией) протеинкиназы.

Дозировка соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть определена, учитывая различные соответствующие факторы, включающие состояние, возраст, массу тела и пол объекта, подлежащего лечению, путь введения и степень тяжести заболевания. Например, соединение формулы (I) могут вводить в диапазоне от 0,01 до 200 мг/кг (массы тела), предпочтительно от 10 до 100 мг/кг (массы тела) один или два раза в день перорально или парентерально.

Дополнительно, настоящее изобретение обеспечивает библиотеку соединений, содержащую одно или более соединений, выбранных из группы, состоящей из соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, изомера, гидрата и сольвата.

Следующие Примеры приведены для иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

Пример получения 1: Получение 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты

##### <Стадия 1> Получение 3Н-тиено[3,2-d]пиримидин-4-она

Уксусный ангидрид (185 мл, 1,96 моль) и муравьиную кислоту (85 мл, 2,22 ммоль) смешивали и перемешивали. К реакционной смеси добавляли метил-3-аминотиофен-2-карбоксилат (50 г, 0,16 моль) с последующим перемешиванием в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный растворитель удаляли при пониженном давлении. Отдельно формиат аммония (90 г, 1,43 моль) и формамид (150 мл, 3,76 моль) смешивали и перемешивали в течение приблизительно 30 минут. Вышеуказанный синтезированный

материал добавляли к полученному реакционному раствору с последующим перемешиванием в течение 8 часов при 150°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение приблизительно 12 часов. Образованное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой для получения

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,48 (шир., 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,40 (д, 1H).

<Стадия 2> Получение 7-бромтиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она

Тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (38,0 г, 0,25 моль) растворяли в уксусной кислоте (143 мл, 2,5 моль) и медленно добавляли к приготовленному раствору бром, (40,4 мл, 0,78 моль), разбавленный уксусной кислотой (122 мл, 2,1 моль). Реакционный раствор перемешивали в герметичном реакторе в течение 18 часов при 120°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и уксусную кислоту удаляли с помощью дистилляции при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в воду со льдом для образования твердого соединения и полученное твердое соединение отфильтровывали и высушивали. Указанное в заголовке соединение получали без очистки (37,5 г, 65%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,75 (шир.с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H).

<Стадия 3> Получение 7-бром-4-хлортиено[3,2-d]пиримидина

Диметилформамид (25,8 мл, 0,33 моль) и дихлорметан (150 мл) добавляли в реактор. Оксалилхлорид (46,4 мл, 0,53 моль), разбавленный дихлорметаном (150 мл), при комнатной температуре добавляли в реактор в течение приблизительно 30 минут. К нему добавляли 7-бромтиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (35 г, 0,15 моль) и затем реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Температуру реакционного раствора понижали и к нему осторожно добавляли воду. Органический слой отделяли и водный слой подвергали экстракции с использованием дихлорметана. Экстрагированный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой отфильтровывали, и дистиллировали при пониженном давлении, и высушивали газообразным азотом для получения указанного в заголовке соединения (30,5 г, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (с, 1H), 8,79 (с, 1H).

<Стадия 4> Получение 7-бромтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

7-бром-4-хлортиено[3,2-d]пиримидин (84,0 г), полученный в <Стадии 3>, и 2,0 М аммиака (672 мл) перемешивали в растворителе 2-пропанол в герметизированном состоянии. Температуру окружающей среды повышали в диапазоне от 95 до 100°C с последующим перемешиванием в течение 7 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Дистиллированную воду (400 мл) добавляли к концентрированному раствору с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Твердое соединение отфильтровывали и промывали два раза дистиллированной водой (168 мл). Полученное соединение высушивали в сушильном шкафу при 50°C для получения указанного в заголовке соединения (75 г, 97%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,71 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,47 (с, 1H).

<Стадия 5> Получение 7-винилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

7-бромтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (53,0 г, 0,23 моль), полученный в <Стадии 4>, тетраakis(трифенилфосфин)палладий (15,8 г, 0,014 моль) и иодид меди (5,3 г, 0,028 моль)

перемешивали в растворителе 1,4-диоксане (530 мл). К полученной смеси медленно добавляли трибутил(винил)олово (83,2 мл, 0,276 моль) с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 7 часов или более. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Водный раствор фторида кальция (795 мл) и этилацетат (795 мл) добавляли к реакционному раствору и энергично перемешивали в течение 3 часов или более. Реакционный раствор отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали этилацетатом (105 мл). Органический слой фильтрата отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой отфильтровывали, и дистиллировали при пониженном давлении, и добавляли к нему смешанный раствор этилацетата (106 мл)/гексана (106 мл) с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Реакционный раствор отфильтровывали при пониженном давлении и промывали смешанным раствором этилацетата (27 мл)/гексана (27 мл). Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (50°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (34,2 г, 83,8%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 6,94 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 5,37 (дд, 1H).

<Стадия 6> Получение 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида 7-винилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (40,0 г, 0,226 моль), полученный в <Стадии 5>, перемешивали в растворителях хлороформе (280 мл) и метаноле (280 мл). Реакционный раствор охлаждали до -78°C с помощью введения газообразного азота и подачи с помощью газообразного озона в течение 3 часов или более. Генератор озона удаляли и температуру реакционного раствора повышали до комнатной температуры, в то время как вводили газообразный азот. К реакционной смеси добавляли диметилсульфид (60 мл) с последующим перемешиванием в течение 3 часов или более при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к концентрированному раствору добавляли этилацетат (80 мл) с последующим перемешиванием в течение одного часа. Реакционный раствор отфильтровывали при пониженном давлении и отфильтрованное твердое вещество промывали этилацетатом (10 мл). Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (50°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (36 г, 89%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,25 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,82 (с, 2H).

<Стадия 7> Получение 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты Дигидрат одноосновного фосфата натрия (48,2 г, 0,402 моль) растворяли в дистиллированной воде (180 мл) и реакционный раствор охлаждали до 0°C или ниже. Отдельно 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегид (36,0 г, 0,201 моль), полученный в <Стадии 6>, растворяли в смешанном растворе ацетона (244 мл)/диметилсульфоксида (176 мл) и полученный раствор медленно добавляли к реакционному раствору при 3°C или ниже. Отдельно хлорит натрия (30,3 г, 0,268 моль) растворяли в дистиллированной воде (180 мл) и полученный раствор медленно добавляли к реакционному раствору при 3°C или ниже. К реакционному раствору добавляли дистиллированную воду (1280 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 часов или более. Реакционный раствор отфильтровывали при пониженном давлении и отфильтрованное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (72 мл). К отфильтрованному твердому веществу добавляли этанол (180 мл) и полученный раствор дистиллировали при пониженном давлении. Концентрированное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха

в сушильном шкафу (50°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (36 г, 91,8%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,92 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,94 (с, 2H).

Пример получения 2: Получение 1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолина

<Стадия 1> Получение 6-метилизохинолина

Пара-толуальдегид (53 мл, 0,486 моль) перемешивали в растворителе хлороформе (900 мл). К нему медленно добавляли аминокетальдегид диметилацетала (59,3 мл, 0,486 моль) с последующим перемешиванием при 90°C до тех пор, пока не испарилась приблизительно половина реакционного раствора. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и полученный желтый реакционный раствор растворяли в хлороформе (400 мл) с последующим охлаждением раствора до 0°C или ниже. К реакционному раствору медленно добавляли этилхлорформиат (48 мл, 0,486 моль) и триэтилфосфит (104 мл, 0,583 моль). Реакционный раствор перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор охлаждали до 0°C или ниже, к нему медленно добавляли тетрахлорид титана (213,6 мл, 1,94 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов или более. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов или более. Реакционную смесь выливали в воду со льдом, чтобы отделить органический слой и водный слой, и водный слой промывали дихлорметаном. Насыщенный раствор тартрата натрия добавляли к водному слою, доводили до pH 9 с помощью добавления водного раствора аммиака и подвергали экстракции дихлорметаном. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (46,3 г, 66%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,23 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,54 (д, 1H), 2,49 (с, 3H).

<Стадия 2> Получение 6-метил-5-нитроизохинолина

Серную кислоту (400 мл) добавляли к 6-метилизохинолину (46,3 г, 0,323 моль), полученному в <Стадии 1> выше, и смесь перемешивали. Реакционный раствор охлаждали до 0°C или ниже с последующим медленным добавлением нитрата калия (65,3 г, 0,646 моль). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов или более при температуре 0°C. Воду со льдом выливали в реакционную смесь, доводили до pH 12 с помощью добавления 5 N раствора NaOH с последующим перемешиванием в течение 12 часов или более при комнатной температуре. Образованное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и отфильтрованное твердое вещество промывали водой. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (43,3 г, 71%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 2,54 (с, 3H).

<Стадия 3> Получение 6-метил-5-нитроизохинолин-2-оксида

6-метил-5-нитроизохинолин (43,3 г, 0,230 моль), полученный в <Стадии 2> выше, растворяли в дихлорметане (650 мл) и реакционный раствор охлаждали до 0°C или ниже. В дальнейшем м-ХПБК (67,5 г, 0,390 моль) медленно добавляли к реакционному раствору с последующим перемешиванием в течение 10 часов или более при 0°C. Реакционную смесь доводили до pH 10 с помощью добавления 1 N раствора NaOH и подвергали экстракции дихлорметаном. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для

получения указанного в заголовке соединения (46,5 г, 99%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 2,55 (с, 3H).

<Стадия 4> Получение 1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолина

6-метил-5-нитроизохинолин (46,5 г, 0,228 моль), полученный в <Стадии 3> выше, растворяли в 1,2-дихлорэтано (1,8 л) и добавляли POCl<sub>3</sub> (107 мл, 1,14 моль) при комнатной температуре. Реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов или более. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и реакционный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при пониженном давлении. Концентрированное твердое вещество растворяли в дихлорметане и затем к нему добавляли воду со льдом. Реакционную смесь подвергали экстракции дихлорметаном. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное твердое вещество добавляли к смешанному раствору этилацетата/гексана = 1/1 (об./об.) с последующим перемешиванием в течение 2 часов или более при комнатной температуре. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали смешанным раствором этилацетата/гексана = 1/1 (об./об.).

Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (28 г, 55%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,53 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 2,72 (с, 3H).

Пример 1: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение N-(4-хлорфенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амин

1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолин (5,0 г, 22,5 ммоль), полученный в <Стадии 4> Примера получения 2, растворяли в 2-пропаноле (70 мл) и добавляли к 4-хлоранилину (2,6, 20,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор помещали в герметичный реактор и перемешивали в течение 10 часов или более при 90°C.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении с последующим промыванием этилацетатом. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (6,1 г, 95%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,53 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 2,72 (с, 3H).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 314 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение N<sup>1</sup>-(4-хлорфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина

Железо (5,4 г, 97,2 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) добавляли к смешанному раствору этанола/воды (50 мл/50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. N-(4-хлорфенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амин (6,1 г, 19,4 ммоль), полученный в <Стадии 1> выше, добавляли к смешанному реакционному раствору и дополнительно нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов или более. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали смешанным раствором хлороформа/2-пропанола = 4/1 (об./об.). Полученный фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и

растворяли в смешанном растворе хлороформа/2-пропанола = 4/1 (об./об.).

Органический слой отделяли и промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении

5 для получения указанного в заголовке соединения (4,6 г, 84%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,96 (с, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,88 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,25 (д, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 284  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 <Стадия 3> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновую кислоту (7,9 г, 40,5 ммоль), полученную в <Стадии 7> Примера получения 1, растворяли в диметилформамиде, добавляли DECP (11,7 мл, 81,1 ммоль) и ДИПЭА (17,7 мл, 97,3 ммоль) при 0°C, перемешивали в течение

15 10 минут. В смешанный реакционный раствор добавляли  $\text{N}^1$ -(4-хлорфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамин (4,6 г, 16,2 ммоль), полученный в <Стадии 2> выше, с последующим перемешиванием в течение 12 часов или более. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом

20 натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К концентрированному твердому веществу добавляли этилацетат с последующим перемешиванием в течение 2 часов или более. Полученное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу в течение 3 часов или более для получения

указанного в заголовке соединения (2,7 г, 36%).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,56 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,00 (м, 5H), 7,63 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Пример 2: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-трифторметиланилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (22 мг, 26%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Пример 3: Получение N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 3> Примера 1 повторяли за исключением применения  $\text{N}^1$ -(4-хлорфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина (0,04 г, 0,14 ммоль) и 4-циклопропиламино-тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (см. WO 2011009687, 0,18 ммоль),

40 полученного в <Стадии 2> Примера 1, для получения указанного в заголовке соединения (27 мг, 38%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 Пример 4: Получение 4-(циклопропиламино)-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики Примера 3 повторяли за исключением применения 6-метил- $\text{N}^1$ -(3-трифторметил-фенил)изохинолин-1,5-диамина (0,05 г, 0,16 ммоль), полученного в

<Стадии 2> Примера 2, вместо N<sup>1</sup>-(4-хлорфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина, полученного в <Стадии 2> Примера 1, для получения указанного в заголовке соединения (27 мг, 26%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 535 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфениламина (см. WO 2006135640, 1,62 ммоль) вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (7 мг, 42%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 6: Получение 4-(циклопропиламино)-N-(6-метил-1-((3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 3> Примера 1 повторяли за исключением применения 6-метил-N<sup>1</sup>-(3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил)изохинолин-1,5-диамина (0,012 г, 0,03 ммоль), полученного в Примере 5, и 4-циклопропиламинотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (см. WO 2011009687, 0,04 ммоль) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 57%).

МС (ЕС<sup>+</sup>, m/z): 615 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7: Получение 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-(бромметил)-4-нитро-2-(трифторметил)бензола

1-метил-4-нитро-2-(трифторметил)бензол (25 г, 122 ммоль) растворяли в дихлорэтано (300 мл) с последующим перемешиванием. К нему добавляли NBS (21,7 г, 122 ммоль) и АИБН (2,0 г, 12,2 ммоль) с последующим дополнительным перемешиванием в течение приблизительно 12 часов при 80°C. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (34 г, 98%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,53 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 4,88 (с, 2H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 284 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 1-этил-4-(4-нитро-2-(трифторметил)бензил)пиперазина

1-(бромметил)-4-нитро-2-(трифторметил)бензол (34 г, 120 ммоль), полученный в <Стадии 1> выше, растворяли в дихлорметане (300 мл) с последующим перемешиванием. В реакционный раствор добавляли 1-этилпиперазин (15,97 мл, 126 ммоль) и ДИПЭА (27,2 мл, 156 ммоль) с последующим дополнительным перемешиванием в течение приблизительно 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (21,7 г, 57%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,52 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 3,71 (с,

2H), 2,35 (м, 10H), 1,00 (т, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 3> Получение 4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)анилина 1-этил-4-(4-нитро-2-(трифторметил)бензил)пиперазин (21,7 г, 68,3 ммоль), полученный в <Стадии 2> выше, растворяли в метаноле с последующим перемешиванием. В реакционный раствор добавляли Pd/C (1,8 г, 17,08 ммоль) с последующим перемешиванием в среде водорода в течение приблизительно 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении, промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (19,4 г, 99%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,30 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,76 (д, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,33 (м, 10H) 1,01 (т, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 4> Получение 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)анилина, полученного в <Стадии 3> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (7 мг, 30%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 621  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 8: Получение 4-(циклопропиламино)-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения  $\text{N}^1$ -(4-(4-этилпиперазин-1-илметил)-3-трифторметилфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина (0,015 г, 0,03 ммоль) и 4-циклопропиламинотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (см. WO 2011009687, 0,04 ммоль) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 46%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1 1,59 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,64 (м, 2H), 8,48 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,20 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,70 (м, 10H), 2,42 (с, 3H), 1,13 (м, 3H), 0,87 (шир., 2H), 0,7 (шир., 2H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 661  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 9: Получение N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-(метиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения  $\text{N}^1$ -(4-(4-этилпиперазин-1-илметил)-3-трифторметилфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина (0,020 г, 0,05 ммоль), полученного в Примере 7, и 4-метиламинотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (см. WO 2011009687, 0,05 ммоль) для получения указанного в заголовке соединения (4 мг, 13%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 635  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 10: Получение 4-амино-N-(1-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламина (см. WO 2009141386, 0,37 ммоль)

вместо 4-хлоранилина, полученного в <Стадии 1> Примера 1, для получения указанного в заголовке соединения (1,2 мг, 37%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,54 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,95 (д, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,50 (м, 4H), 2,37 (м, 5H), 1,03 (т, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 539 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11: Получение 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фениламина (см. WO 2006000420, 0,37 ммоль) вместо 4-хлоранилина, полученного в <Стадии 1> Примера 1, для получения указанного в заголовке соединения (4 мг, 8%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,98 (м, 3H), 7,82 (д, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,35 (м, 10H), 0,99 (т, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 553 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 12: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(фениламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (112 мг, 65,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,98 (м, 3H), 7,91 (д, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (т, 1H), 2,48 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 427 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-(трифторметил)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (75 мг, 50%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,67 (дд, 2H), 7,27 (д, 1H), 2,48 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14: Получение 4-амино-N-(1-((2-метокси-5-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 2-метокси-5-(трифторметил)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (53 мг, 35%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(трифторметил)фенил)амино)

изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 6-метил-5-нитро-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)изохинолин-1-амина

1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолин (580 мг, 2,61 ммоль), полученный в <Стадии 4>

5 Примера получения 2, растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и к нему добавляли 4-(трифторметил)пиридин-2-амин (352 мг, 2,17 ммоль), ксантфос (126 мг, 0,214 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (80 мг, 0,087 ммоль) и  $\text{CsCO}_3$  (1,4 г, 4,34 ммоль). Реакционный раствор герметизировали и перемешивали в течение 4 часов или более при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенный водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат: гексан = 1:3 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (321 мг, 42%).

15  $^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,50 (с, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,65 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,07 (с, 1H).

МС ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-трифторметил)пиридин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

20 Методики <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 6-метил-5-нитро-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)изохинолин-1-амина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо N-(4-хлорфенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амина в <Стадии 2> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (19 мг, 17%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,59 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (м, 3H), 8,14 (д, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

30 МС ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 16: Получение 4-амино-N-(1-((4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения пара-анизидина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (35 мг, 8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,53 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,93 (д, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

40 МС ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 17: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(п-толиламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения пара-толуидина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

МС ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 18: Получение 4-амино-N-(1-((4-изопропилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-изопропиланилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (150 мг, 31%)

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,67 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 8,02 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,05 (д, 2H), 3,52 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,27 (м, 6H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 469 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 19: Получение 4-амино-N-(1-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)амино-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 5-(трет-бутил)изоксазол-3-амина

4,4-диметил-3-оксопентаннитрил (3 г, 23,97 ммоль) растворяли в дистиллированной воде, перемешивали и добавляли NaOH (1,06 г, 26,4 ммоль) и NH<sub>2</sub>OH•HCl (1,83 г, 26,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение приблизительно 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь доводили до pH в диапазоне от 8 до 9 с помощью добавления водного раствора 1 N NaOH с последующим дополнительным перемешиванием в течение 10 часов или более при 50°C. Реакционную смесь промывали от 2 до 3 раз тетрахлорметаном и водный слой доводили до pH в диапазоне от 4 до 5 с помощью добавления концентрированной HCl. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение приблизительно 3 часов при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH 12 с помощью добавления водного раствора 1 N NaOH. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали дистиллированной водой. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (2,6 г, 77%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 5,49 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 1,21 (с, 9H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 141 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5-(трет-бутил)изоксазол-3-амина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (7 мг, 7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,33 (с, 9H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 474 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20: Получение 4-амино-N-(1-((4-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (25 мг, 13%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 445 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(тиазол-2-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли

последовательно за исключением применения 2-аминотиазола вместо 4-(трифторметил) пиридин-2-амина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (29 мг, 7,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,69 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 434 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22: Получение 4-амино-N-(1-((4-цианопенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-аминобензонитрила вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (41 мг, 25%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,13 (м, 3H), 7,96 (с, 2H), 7,76 (д, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 452 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 23: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(хинолин-5-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5-аминохинолина вместо 4-(трифторметил) пиридин-2-амина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (15 мг, 8,6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,89 (т, 1H), 7,79 (м, 3H), 7,46 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 2,45 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 478 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24: Получение 4-амино-N-(1-((4-этоксипенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-этоксанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (52 мг, 33%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,53 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,72 (д, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,92 (д, 2H), 3,41 (кв, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,35 (т, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 471 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 25: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(4-феноксипенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-феноксипенила вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (71 мг, 47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,97 (м, 5H), 7,61 (д, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,14 (м, 6H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 26: Получение 4-амино-N-(1-((4-гидроксипенил)амино)-6-метилизохинолин-

5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-аминофенола вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

5 MS ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 27: Получение 4-амино-N-(1-((4-изопропоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

10 Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-изопропоксианилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,55 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 6,95 (д, 2H), 4,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,13 (м, 6H).

15 MS ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 28: Получение 4-амино-N-(1-(4-(диметиламинофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N,N-диметил-п-фенилендиамин вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (32 мг, 15%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,51 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,76 (д, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

25 MS ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 470  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 29: Получение 4-амино-N-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1,4-бензодиоксан-6-амин вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (21 мг, 13%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,57 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,73 (д, 2H), 4,12 (м, 4H), 2,44 (с, 3H).

35 MS ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 30: Получение 4-амино-N-(1-((3,4-диметоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3,4-диметоксианилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 25%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,59 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,51 (м, 2H), 8,13 (с, 2H), 7,87 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,76 (д, 6H), 2,36 (с, 3H).

45 MS ( $\text{ESI}^+$ , m/z): 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 31: Получение 4-амино-N-(1-((3-фтор-4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением

применения 3-фтор-4-метоксианилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 32: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3,4,5-триметоксифенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3,4,5-триметоксианилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,77 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,95 (м, 3H), 7,57 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 3,63 (с, 6H), 3,39 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 33: Получение 4-амино-N-(6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 6-метилизохинолин-5-амина

6-метил-5-нитроизохинолин (1 г, 5,31 ммоль), полученный в <Стадии 2> Примера получения 2, растворяли в этаноле (70 мл) и добавляли хлорид олова (II) (5,46 г, 26,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов или более при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К концентрированному твердому веществу добавляли диэтиловый эфир с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (320 мг, 38%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,05 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,65 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 159  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 3> Примера 1 повторяли за исключением применения 6-метилизохинолин-5-амина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо  $\text{N}^1$ -(4-хлорфенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина в <Стадии 3> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,64 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,75 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 34: Получение 4-амино-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3,4-(метилendioкси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (39 мг, 24%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,54 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,95 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 5,99

(с, 2H), 2,40 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 471  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 35: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5,6,7,8-тетрагидронафтамина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,60 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (м, 3H), 7,94 (м, 2H), 7,54 (м, 3H), 7,00 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,74 (с, 4H), 1,00 (с, 4H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 481  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 36: Получение 4-амино-N-(4-((4-хлорфенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 2-амино-4-метилбензамида

2-амино-4-метилбензонитрил (10 г, 75,7 ммоль) растворяли в этаноле, добавляли гидроксид калия (21,2 г, 378 ммоль) с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и растворяли в этилацетате. Образованный органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и перекристаллизовывали из этанола для получения указанного в заголовке соединения (4,9 г, 43%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,40 (д, 1H), 6,52 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,28 (д, 1H), 2,14 (с, 3H).

<Стадия 2> Получение 7-метилхиназолин-4-(3H)-она

К 2-амино-4-метилбензамиду (4,93 г, 32,8 ммоль), полученному в Стадии 1> выше, добавляли муравьиную кислоту (30 мл, 787,9 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 6 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и промывали водой. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 6 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (4,79 г, 91%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,06 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 2,45 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 161  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 3> Получение 6-бром-7-метилхиназолин-4(3H)-она

7-метилхиназолин-4(3H)-он (4,78 г, 29,9 ммоль), полученный в <Стадии 2> выше, и метанол (1,2 мл) растворяли в уксусной кислоте (23 мл, 397,5 ммоль) и медленно добавляли бром (3,1 мл, 59,8 ммоль) в течение периода 5 минут при комнатной температуре с последующим перемешиванием в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли тиосульфат натрия с последующим перемешиванием в течение некоторого времени. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении, промывали водой. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 6 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (4,62 г, 65%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 4> Получение 6-бром-7-метил-8-нитрохиназолин-4(3Н)-она

6-бром-7-метилхиназолин-4(3Н)-он (2 г, 7,04 ммоль), полученный в <Стадии 3>, добавляли в серную кислоту (15 мл) и нагревали до 80°C. В реакционную смесь добавляли нитрат калия (1,1 г, 10,56 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 20 минут при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к ней воду со льдом. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении, промывали водой и перекристаллизовывали из метанола для получения указанного в заголовке соединения (675 мг, 28%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,41 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 2,42 (с, 3Н).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 283  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 5> Получение 6-бром-4-хлор-7-метил-8-нитрохиназолина

6-бром-7-метил-8-нитрохиназолин-4(3Н)-он (672 мг, 2,366 ммоль), полученный в <Стадии 4>, добавляли к  $\text{POCl}_3$  (10 мл) с последующим перемешиванием в течение 4 часов при 130°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды со льдом. Реакционную смесь подвергали экстракции дихлорметаном. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (420 мг, 59%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 6> Получение 6-бром-N-(4-хлорфенил)-7-метил-8-нитрохиназолин-4-амин

6-бром-4-хлор-7-метил-8-нитрохиназолин (420 мг, 1,388 ммоль), полученный в <Стадии 5>, растворяли в 2-пропаноле (8 мл) и к нему добавляли 4-хлоранилин (195 мг, 1,527 ммоль). Реакционный раствор герметизировали и перемешивали в течение 10 часов или более при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали этилацетатом. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (89 мг, 16%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 7> Получение  $\text{N}^4$ -(4-хлорфенил)-7-метилхиназолин-4,8-диамина

6-бром-N-(4-хлорфенил)-7-метил-8-нитрохиназолин-4-амин (88 мг, 0,194 ммоль), полученный в <Стадии 6>, растворяли в этаноле, добавляли 10% Pd/C (9 мг, 0,022 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 8 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали смешанным раствором хлороформа/2-пропанола = 4/1 (об./об.). Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле для получения указанного в заголовке соединения (36 мг, 56%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,58 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,96 (д, 2Н), 7,62 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,28 (д, 1Н), 5,61 (с, 2Н), 2,27 (с, 3Н).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 285  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 8> Получение 4-амино-N-((4-хлорфенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновую кислоту (47 мг, 0,239 ммоль),

полученную в <Стадии 7> Примера 1, растворяли в диметилформамиде, добавляли ДЕСР (52 мкл, 0,358 ммоль) и ДИПЭА (0,1 мл, 0,597 ммоль) при 0°C с последующим перемешиванием в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли N<sup>4</sup>-(4-хлорфенил)-7-метилхиназолин-4,8-диамин (34 мг, 0,119 ммоль), полученный в <Стадии 7> выше, с последующим перемешиванием в течение 10 часов при 40°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К концентрированному твердому веществу добавляли этилацетат с последующим перемешиванием в течение 2 часов или более. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении, промывали этилацетатом и метанолом. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (5,7 мг, 10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,74 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,90 (с, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 462 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 37: Получение 4-(циклопропиламино)-N-(1-((4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики Примера 16 повторяли последовательно за исключением применения 4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (см. Пример получения 4 Кореяской патентной публикации № 10-2011-0089108) вместо карбоновой кислоты в Примере 16 для получения указанного в заголовке соединения (32 мг, 24%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,93 (д, 2H), 3,08 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 0,86 (м, 2H), 0,71 (м, 2H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 38: Получение 4-амино-N-(1-((3-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-хлоранилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (223 мг, 39%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 2,41 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 460 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 39: Получение 4-амино-N-(1-((3-бромфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-броманилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (65 мг, 15%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,93 (м, 4H), 7,61 (д, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 2,41 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 40: Получение 4-амино-N-(1-((2,4-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

5 Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 2,4-дихлоранилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (45 мг, 42%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,56 (шир.с, 1H), 9,05 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,95 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,43 (с, 3H).

10 МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 41: Получение 4-амино-N-(1-((3,4-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

15 Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3,4-дихлоранилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (47 мг, 43%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,58 (шир.с, 1H), 9,47 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (м, 4H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Пример 42: Получение 4-амино-N-(1-((3,5-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3,5-дихлоранилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (42 мг, 41%).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,59 (шир.с, 1H), 9,51 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,11 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,44 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Пример 43: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3,4,5-трихлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 2,3,4-трихлоранилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (75 мг, 6%).

35 МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 44: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

40 Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-метоксианилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (103 мг, 9%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,57 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

45 МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 45: Получение 4-амино-N-(1-бензиламино-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением

применения бензиламина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (32 мг, 32%).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 46: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-феноксизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения фенола, КОН, Cu (порошка) и 1,4-диоксана вместо 4-хлоранилина и 2-пропанола в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (62 мг, 17%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,64 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,26 (м, 3H), 2,46 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 47: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-морфолинофенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-морфолиноанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (193 мг, 35%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,03 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,93 (шир., 2H), 7,88 (д, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,92 (д, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,39 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 48: Получение N-(1-((4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(1H-пиррол-1-ил)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (110 мг, 21%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,59 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,97 (м, 4H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,30 (с, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,23 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 49: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(пиримидин-4-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-аминопиримидина вместо 4-(трифторметил)пиридин-2-амин в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 1,5%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,61 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 50: Получение 4-амино-N-(1-((4-(диформетокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(диформетокси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (170 мг, 27%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,97 (м, 5H), 7,62 (д, 1H), 7,16 (м, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 493 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Пример 51: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(трифторметокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(трифторметокси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (30 мг, 20%).

10 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,01 (м, 5H), 7,64 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 511 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Пример 52: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-хлор-5-нитроизохинолина

Методики <Стадий 3 и 4> Примера получения 2 повторяли последовательно за исключением применения 5-нитроизохинолина вместо 6-метил-5-нитроизохинолина в <Стадии 3> Примера получения 2 для получения указанного в заголовке соединения (1,35 г, 40%).

20 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,77 (т, 2H), 8,56 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,05 (т, 1H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 209 [M+H]<sup>+</sup>.

25 <Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1-хлор-5-нитроизохинолина вместо 1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 24%).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,42 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,97 (д, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,39 (д, 2H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 447 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Пример 53: Получение 4-амино-N-(5-((4-хлорфенил)амино)нафталин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение N-(4-хлорфенил)-5-нитронафталин-1-амина

1-бром-5-нитронафталин (131 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ДМА (5 мл) и добавляли 4-хлоранилин (60 мг, 0,47 ммоль), ксантфос (27 мг, 0,047 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17,2 мг, 0,019 ммоль) и CsCO<sub>3</sub> (306 мг, 0,94 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор герметизировали и перемешивали в течение приблизительно 3 часов при микроволновых условиях при 140°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении.

45 Концентрированное соединение очищали с использованием хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:5 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (92 мг, 66%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,10 (с, 1H), 9,00 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,89 (м, 3H), 7,59 (д, 2H), 7,47 (д, 2H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 299 [M+H]<sup>+</sup>.

5 <Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N-(4-хлорфенил)-5-нитронафталин-1-амин, полученного в <Стадии 1>, вместо N-(4-хлорфенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амин в <Стадии 2> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 8,2%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,56 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,00 (м, 3H), 7,64 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,05 (д, 2H).

15 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 446 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 54: Получение 4-амино-N-(1-((4-этинилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-этиниланилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (114 мг, 46%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,18 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,91 (м, 4H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,42 (д, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,76 (шир., 1H), 2,29 (с, 3H).

25 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 450 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 55: Получение 4-амино-N-(1-(изопропиламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения изопропиламина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (4 мг, 1%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, MeOD): δ 8,89 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,25 (д, 6H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 393 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Пример 56: Получение 4-амино-N-(1-(индолин-6-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 6-нитроиндолина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (12 мг, 3%).

40 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 468 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 57: Получение 4-амино-N-(1-((4-(фторметокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-(фторметокси)-4-нитробензола

4-нитробензиловый спирт (1 г, 6,53 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли XeF<sub>2</sub> (1,1 г, 6,53 ммоль) при 35°C. Реакционный раствор перемешивали при температуре в диапазоне от 35 до 40°C, пока не прекращалось образование газа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение приблизительно 7 часов. Реакционную смесь разбавляли

этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:5 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (670 мг, 61%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,29 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,91 (с, 1H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 172 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 4-(фторметокси)анилина

Методики <Стадии 2> Примера 1 повторяли за исключением применения 1-(фторметокси)-4-нитробензола, полученного в <Стадии 1> выше, вместо применения N-(4-хлорфенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амина <Стадии 2> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (510 мг, 92%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 6,80 (д, 2H), 6,55 (д, 2H), 5,73 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,84 (с, 2H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 142 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 3> Получение 4-амино-N-(1-((4-(фторметокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(фторметокси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (17 мг, 11%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,54 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,95 (м, 3H), 7,85 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 5,91 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,41 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 58: Получение N-(1-(4-хлорфениламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 7-метил-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-она

Метиловый эфир 3-амино-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (10,2 г, 59,6 ммоль) растворяли в формамиде (25 мл) с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 24 часов при 200°C. Реакционный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали для получения указанного в заголовке соединения (9 г, 91%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 2,31 (с, 3H).

<Стадия 2> Получение 4-хлор-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидина

7-метил-3H-тиено[3,2-d]пиримидин-4-он (9 г, 54,2 ммоль), ДМФ (1 мл), POCl<sub>3</sub> (80 мл) смешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов при 110°C.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. В реакционную смесь добавляли толуол и дополнительно концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок нейтрализовывали бикарбонатом натрия, подвергали экстракции этилацетатом, высушивали и отфильтровывали для получения указанного в заголовке соединения (8,1 г, 81%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,01 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 2,53 (с, 3H).

<Стадия 3> Получение 7-метил-тиено[3,2-d]пиримидина

4-хлор-7-метил-тиено[3,2-d]пиримидин (6,5 г, 35,2 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл), добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (1,3 г) и триэтиламин (4,9 мл, 35,2 ммоль) и перемешивали в течение 5 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и концентрировали. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:1 (об./об. = 1/1)) для получения указанного в заголовке соединения (4,5 г, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,24 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 2,54 (с, 3H).

<Стадия 4> 7-ацетилоксиметилтиено[3,2-d]пиримидин

7-метилтиено[3,2-d]пиримидин (500 мг, 3,33 ммоль) растворяли в бензоле (11 мл), добавляли NBS (539 мг, 3,33 ммоль) и АИБН (27 мг, 0,17 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов при 75°C. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и добавляли йодид калия (553 мг, 3,33 ммоль) и ДМФ (5 мл) с последующим перемешиванием в течение 1 часа при 40°C. К ней добавляли ацетат натрия (273 мг, 3,33 ммоль) с последующим дополнительным перемешиванием в течение 3 часов при 40°C. Дополнительно к ней добавляли ацетат натрия (273 мг, 3,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 40°C. Реакционную смесь подвергали экстракции этилацетатом, промывали водой и раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (140 мг, 20%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,29 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,12 (с, 3H).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 209 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 5> Получение 7-гидроксиметилтиено[3,2-d]пиримидина

7-ацетилоксиметилтиено[3,2-d]пиримидин (134 мг, 0,64 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране/воде (2 мл/2 мл), добавляли водный раствор 1 N гидроксида натрия (0,97 мл, 0,97 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом, высушивали и отфильтровывали для получения указанного в заголовке соединения (86 мг, 77%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,25 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 5,04 (с, 2H).

<Стадия 6> Получение тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида

7-гидроксиметил-тиено[3,2-d]пиримидин (250 мг, 1,56 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли MnO<sub>2</sub> (1,36 г, 15,60 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (80 мг, 30%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,51 (с, 1H), 9,37 (с, 2H), 8,87 (с, 1H).

<Стадия 7> Получение тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты

Методики <Стадии 7> Примера 1 повторяли за исключением применения тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида (70 мг, 0,43 ммоль) вместо 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида для получения указанного в заголовке соединения (37 мг, 48%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,06 (шир.с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,27 (с, 1H),

9,16 (с, 1H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 181  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 8> Получение N-(1-(4-хлорфениламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики Примера 1 повторяли за исключением применения тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты вместо 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты в <Стадии 3> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 12%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,01 (шир.с, 1H), 9,77 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,33 (шир.с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 2,45 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 59: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

<Стадия 1> Получение 1-(2-хлор-5-нитрофенил)-N,N-диметилметанамина

2-хлор-5-нитробензальдегид (1 г, 5,39 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли диметиламин (2М раствор в ТГФ, 2,7 мл, 5,39 ммоль). Реакционный раствор охлаждали до 0°C и к нему медленно добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,6 г, 7,55 ммоль) с последующим

перемешиванием в течение 12 часов или более при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли воду и подвергали экстракции этилацетатом. Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (940 мг, 81%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,42 (д, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,37 (с, 6H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 215  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 4-хлор-3-((диметиламино)метил)анилина

Железо (1,36 г, 21,9 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,15 мл) добавляли к этанолу/воде (20 мл/20 мл) с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 1 часа. В смешанный реакционный раствор добавляли 1-(2-хлор-5-нитрофенил)-N,N-диметилметанамин (940 мг, 4,38 ммоль), полученный в <Стадии 1> выше, и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали этанолом и хлороформом/2-пропанолом = 3/1 (об./об.). Полученный фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и растворяли в этилацетате. Образованный органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (хлороформ:метанол = 30:1  $\rightarrow$  15:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (442 мг, 55%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,12 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,54 (дд, 1H), 3,64 (шир.с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,30 (с, 6H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 185  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 3> Получение N-(4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амин

4-хлор-3-((диметиламино)метил)анилин (227 мг, 1,23 ммоль), полученный в <Стадии 2> выше, и 1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолин (300 мг, 1,35 ммоль), полученный в <Стадии 4> Примера получения 2, растворяли в 1,4-диоксане (6 мл) и добавляли ксантфос (73 мг, 0,123 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (75 мг, 0,0615 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (801,5 мг, 2,46 ммоль). Реакционный раствор герметизировали и перемешивали в течение 3 часов при 130°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали экстракции водой и этилацетатом. Отделенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (хлороформ:метанол = 30:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (241,5 мг, 53%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,18 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (с, 6H).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 371 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 4> Получение N1-(4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамина

Железо (202 мг, 3,25 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,02 мл) добавляли к этанолу/воде (6,5 мл/6,5 мл) с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 1 часа. В смешанный реакционный раствор добавляли N-(4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амин (241,5 мг, 0,65 ммоль), полученный в <Стадии 3> выше, с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали этанолом и хлороформом/2-пропанолом = 3/1 (об./об.). Полученный фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и растворяли в хлороформе/2-пропанол = 3/1 (об./об.). Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении.

Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 9:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (130,9 мг, 59%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,11 (шир.с, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,14 (шир.с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,34 (с, 6H).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 341 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 5> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновую кислоту (90 мг, 0,461 ммоль), полученную в <Стадии 7> Примера получения 1, растворяли в диметилформамиде и добавляли НАТУ (350,6 мг, 0,922 ммоль) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,536 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 30 минут. В смешанный реакционный раствор добавляли N1-(4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)-6-метилизохинолин-1,5-диамин (130,9 мг, 0,384 ммоль), полученный в <Стадии 4> выше, с последующим перемешиванием в течение 12 часов или более. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К концентрированному твердому

веществу добавляли этилацетат и перемешивали в течение 1 часа или более. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром. Отфильтрованное твердое вещество высушивали под вакуумом в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (35,7 мг, 18%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,00 (м, 4H), 7,90 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 6H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 60: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 4-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)анилина

Методики <Стадий 1 и 2> Примера 59 повторяли за исключением применения пирролидина вместо диметиламина в <Стадии 1> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (973,7 мг, 96%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,52 (дд, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,64 (шир.с, 2H), 2,62 (м, 4H), 1,83 (м, 4H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 211 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 3, 4 и 5> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)анилина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо 4-хлор-3-((диметиламино)метил)анилина в <Стадии 3> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (147,4 мг, 29%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,99 (м, 5H), 7,62 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,50 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,74 (м, 4H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 545 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 61: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диэтиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 4-хлор-3-((диэтиламино)метил)анилина

Методики <Стадий 1 и 2> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения диэтиламина вместо диметиламина в <Стадии 1> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (839 мг, 99%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,51 (дд, 1H), 3,63 (шир.с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,60 (кв, 4H), 1,08 (т, 6H).

МС (ЕСГ<sup>+</sup>, m/z): 213 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диэтиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 3, 4 и 5> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-((диэтиламино)метил)анилина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо 4-хлор-3-((диметиламино)метил)анилина в <Стадии 3> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (18,3 мг, 5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58

(с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,98 (м, 5H), 7,62 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,58 (кв, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,05 (т, 6H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 547  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 62: Получение 4-амино-N-(1-((1,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-амина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (6 мг, 1%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,60 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,61 (м, 2H), 8,41 (д, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,41 (м, 8H), 2,41 (с, 3H), 1,16 (с, 6H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 63: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 4-хлор-3-(пиперидин-1-илметил)анилина

Методики <Стадий 1 и 2> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения пиперидина вместо диметиламина в <Стадии 1> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (630 мг, 89%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6,99 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,34 (м, 4H), 1,49 (м, 4H), 1,23 (м, 2H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 225  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 3, 4 и 5> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-(пиперидин-1-илметил)анилина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо 4-хлор-3-((диметиламино)метил)анилина в <Стадии 3> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (1 мг, 1%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,54 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,97 (м, 5H), 7,60 (д, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,17 (д, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,54 (м, 6H), 1,42 (м, 4H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 558  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 64: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(морфолинометил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2, 3, 4 и 5> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения морфолина вместо диметиламина в <Стадии 1> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (2 мг, 2,3%)

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,56 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,99 (м, 5H), 7,62 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,63 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,42 (м, 4H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 65: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2, 3, 4 и 5> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения 1-метилпиперазина вместо диметиламина в <Стадии 1>

Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (14 мг, 6,5%)

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,98 (м, 5H), 7,62 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,31 (м, 4H), 2,27 (м, 4H), 2,16 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 573 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 66: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диизопропиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 4-хлор-3-((диизопропиламино)метил)анилина

Методики <Стадий 1 и 2> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения диизопропиламина вместо диметиламина в <Стадии 1> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (196,6 мг, 41%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,07 (м, 2H), 6,48 (дд, 1H), 3,62 (с, 4H), 3,08 (квин, 2H), 1,03 (д, 12H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 241 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диизопропиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 3, 4 и 5> Примера 59 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-((диизопропиламино)метил)анилина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо 4-хлор-3-((диметиламино)метил)анилина в <Стадии 3> Примера 59 для получения указанного в заголовке соединения (8,4 мг, 5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,30 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,96 (м, 3H), 7,74 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,07 (квин, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,04 (д, 12H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 67: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение N-(3-((6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)амино)фенил)метансульфонамида

N-(3-аминофенил)метансульфонамид (382 мг, 2,05 ммоль) и 1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолин (500 мг, 2,25 ммоль), полученный в <Стадии 4> Примера получения 2, растворяли в изопропанол (10 мл) и реакционный раствор герметизировали с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении с последующим промыванием изопропанолом и диэтиловым эфиром. Отфильтрованное твердое вещество высушивали под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения (752,8 мг, 99%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,80 (шир.с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 373 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение N-(3-((6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)амино)фенил)метансульфонамида

Железо (627,4 мг, 10,11 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,07 мл) добавляли к этанолу/воде (15 мл/15 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. В смешанный реакционный раствор добавляли N-(3-((6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)амино)фенил)метансульфонамид (752,8 мг, 2,02 ммоль),

полученный в <Стадии 1> выше, и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали этанолом и хлороформом/2-пропанолом = 3/1 (об./об.).

Полученный фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и растворяли в хлороформе/2-пропанол = 3/1 (об./об.). Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (543 мг, 79%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,65 (шир.с, 1H), 8,92 (шир.с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (т, 2H), 7,42 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,79 (д, 1H), 5,47 (шир.с, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 343  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 3> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновую кислоту (206 мг, 1,051 ммоль), полученную в <Стадии 7> Примера получения 1, растворяли в диметилформамиде и добавляли НАТУ (799 мг, 2,102 ммоль) и ДИПЭА (0,6 мл, 3,504 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 30 минут. В смешанный реакционный раствор добавляли N-(3-((6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)амино)фенил)метансульфонамид (300 мг, 0,876 ммоль), полученный в <Стадии 2> выше, с последующим перемешиванием в течение 12 часов или более. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К концентрированному твердому веществу добавляли этилацетат с последующим перемешиванием в течение 1 часа или более. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром. Отфильтрованное твердое вещество высушивали под вакуумом в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (103 мг, 23%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,56 (шир.с, 1H), 9,70 (шир.с, 1H), 9,29 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,99 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,64 (т, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 68: Получение трет-бутил-4-(5-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата

<Стадия 1> Получение трет-бутил-4-(2-хлор-5-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата  
2-хлор-5-нитробензальдегид (1,03 г, 5,39 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (1 г, 5,39 ммоль). Реакционный раствор охлаждали до 0°C и медленно добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,6 г, 7,55 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 3 часов при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли воду и подвергали экстракции дихлорметаном. Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:7 (об./об.)) для

получения указанного в заголовке соединения (1,9 г, 99%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,42 (д, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,50 (т, 4H), 2,51 (т, 4H), 1,47 (с, 9H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 356 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение трет-бутил-4-(5-амино-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата  
Железо (1,7 г, 26,7 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,2  
мл) добавляли к этанолу/воде (45 мл/45 мл) и нагревали с обратным холодильником в  
течение 1 часа. В смешанный реакционный раствор добавляли трет-бутил-4-(2-хлор-5-  
10 нитробензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,9 г, 5,34 ммоль), полученный в <Стадии 1>  
выше, и дополнительно нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа.

Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и  
промывали этанолом и хлороформом/2-пропанолом = 3/1 (об./об.). Полученный  
фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и растворяли в этаноле и  
15 хлороформе/2-пропанол = 3/1 (об./об.). Органический слой промывали водным  
раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой  
высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали  
при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью  
хроматографии на силикагеле (хлороформ:метанол = 30:1 (об./об.)) для получения  
20 указанного в заголовке соединения (1,5 г, 86%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,54 (дд, 1H), 3,65 (шир.с, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,46 (т, 4H), 2,47 (т, 4H), 1,46 (с, 9H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 326 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 3> Получение трет-бутил-4-(2-хлор-5-((6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)  
25 амино)-бензил)пиперазин-1-карбоксилата

Трет-бутил-4-(5-амино-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 1,53 ммоль),  
полученный в <Стадии 2> выше, и 1-хлор-6-метил-5-нитроизохинолин (375 мг, 1,683  
ммоль), полученный в <Стадии 4> Примера получения 2, растворяли в 1,4-диоксане  
30 (15 мл) и добавляли ксантифос (91,3 мг, 0,153 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (94 мг, 0,077 ммоль) и  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (997 мг, 3,06 ммоль). Реакционный раствор герметизировали и перемешивали  
в течение 3 часов при 130°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры  
и подвергали экстракции водой и этилацетатом. Отделенный органический слой  
промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия,  
35 отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное  
соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан =  
1:2 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (424 мг, 54%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,18 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,47 (д, 1H)  
40 7,37 (д, 1H), 7,13 (шир.с, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,46 (т, 4H) 2,55 (м, 7H), 1,46 (с, 9H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 513 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 4> Получение трет-бутил-4-(5-((5-амино-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-  
2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата

Железо (257 мг, 4,145 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту  
45 (0,03 мл) добавляли к этанолу/воде (10 мл/10 мл) и нагревали с обратным холодильником  
в течение 1 часа. В смешанный реакционный раствор добавляли трет-бутил-4-(2-хлор-  
5-((6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)амино)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (424,5 мг,  
0,829 ммоль), полученный в <Стадии 3> выше, и нагревали с обратным холодильником

в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали этанолом и хлороформом/2-пропанолом = 3/1 (об./об.). Полученный фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и растворяли в хлороформе/2-пропанол = 3/1 (об./об.). Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:3 → 1:2 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (286 мг, 72%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,07 (д, 2H), 4,15 (шир.с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,46 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 483 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 5> Получение трет-бутил-4-(5-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата 4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоновую кислоту (140 мг, 0,713 ммоль), полученную в <Стадии 7> Примера получения 1, растворяли в диметилформамиде и добавляли НАТУ (543 мг, 1,426 ммоль) и ДИПЭА (0,4 мл, 2,376 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 30 минут. В смешанный реакционный раствор добавляли трет-бутил-4-(5-((5-амино-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат (286,5 мг, 0,594 ммоль), полученный в <Стадии 4> выше, с последующим перемешиванием в течение 12 часов или более. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К концентрированному твердому веществу добавляли этилацетат и перемешивали в течение 1 часа или более. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром. Отфильтрованное твердое вещество сушили под вакуумом в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (84,5 мг, 22%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (шир.с, 1H), 9,34 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,00 (м, 5H), 7,63, (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,33 (м, 4H), 2,50 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 660 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 69: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперазин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид гидрохлорида

Трет-бутил-4-(5-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат (84,5 мг, 0,128 ммоль), полученный в <Стадии 5> Примера 68, растворяли в этилацетате (6 мл) и добавляли раствор хлористоводородной кислоты (0,65 мл, 2,56 ммоль, 4 N раствор в диоксане). Реакционный раствор перемешивали в течение 12 часов или более при комнатной температуре. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении, промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (78,3 мг, 100%).

МС (ESI<sup>+</sup>, m/z): 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 70: Получение 4-амино-N-(1-((3-хлор-4-метоксифенил)амино)-6-

метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-хлор-4-метилоксианилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (135 мг, 23%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,97 (д, 3H), 7,78 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,15 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 491 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Пример 71: Получение 4-амино-N-(1-((3-(диметилкарбамоил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-амино-N,N-диметилбензамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 5%).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (шир., 1H), 9,34 (шир., 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49-8,46 (д, 1H), 8,02-7,96 (м, 5H), 7,63-7,61 (д, 1H), 7,40-7,35 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 2,99 (с, 6H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Пример 72: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилкарбамоил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-амино-N-метилбензамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (36 мг, 11%).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (шир., 1H), 9,37 (шир., 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 2,80 (д, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 483 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Пример 73: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-2-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (28,5 мг, 9,3%).

35 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,88 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,49 (дд, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,16 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 479 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Пример 74: Получение 4-амино-N-(1-((4-бром-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-бром-2-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (51,8 мг, 12,5%).

45 <sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 523 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 75: Получение 4-амино-N-(1-((4-метоксибензил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-метоксибензиламина вместо 4-(трифторметил)пиридин-2-амина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 11%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,45 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,97 (м, 3H), 7,80 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,27 (д, 2H), 6,85 (м, 3H), 4,66 (д, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 471 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 76: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлорбензил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлорбензиламина вместо 4-(трифторметил)пиридин-2-амина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 11%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,47 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 6,87 (д, 1H), 4,71 (д, 2H), 2,35 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 77: Получение 4-амино-N-(1-(2-(4-хлорфенил)гидразинил)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения (4-хлорфенил)гидразина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (53 мг, 25%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (шир., 1H), 9,34 (шир., 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,01 (м, 5H), 7,64 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 78: Получение 4-амино-N-(1-((3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-((диметиламино)метил)анилина вместо 4-(трифторметил)пиридин-2-амина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (34 мг, 12%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,98 (м, 3H), 7,89 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 484 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 79: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-оксо-4H-хромен-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 6-амино-4H-хромен-4-она вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 2%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (шир.с, 1H), 9,56 (шир.с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (м, 2H), 8,49 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,96 (шир.с, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 6,34 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 494 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 80: Получение N-(1-((3-ацетилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-аминоацетофенона вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (25 мг, 16%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 469 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 81: Получение 4-амино-N-(1-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(2-метоксиэтокси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (90 мг, 19,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 4,12 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 501 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 82: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-трифторметокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-(трифторметокси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (71 мг, 15%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 83: Получение N-(1-((4-ацетилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-аминоацетофенона вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (46,7 мг, 14,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,08 (м, 3H), 7,96 (м, 4H), 7,64 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 469 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 84: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N-(4-аминофенил)метансульфонамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии

1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (5 мг, 3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (шир.с, 1H), 9,45 (шир.с, 1H), 9,23 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,97 (шир.с, 2H), 7,97 (д, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 85: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-(метилсульфонил)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (8 мг, 17%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (шир.с, 1H), 9,63 (шир.с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (м, 2H), 8,36 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,97 (шир.с, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 504 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 86: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(метоксиметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-хлор-3-(метоксиметил)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения.

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 505 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 87: Получение 4-амино-N-(1-((4-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N-(5-амино-2-метоксифенил)метансульфонамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (132 мг, 16%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (шир.с, 1H), 9,18 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,91 (шир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (д, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 549 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 88: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N-(5-амино-2-хлорфенил)метансульфонамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (70 мг, 11%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (шир.с, 1H), 9,43 (шир.с, 2H), 8,95 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 2H), 8,02 (м, 3H), 7,92 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 553 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 89: Получение 4-амино-N-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5-амино-2-хлорпиридина вместо анилина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 3,1%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,45 (м, 2H), 8,02 (д, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 2,41 (с, 3H).

5      МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 462 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 90: Получение 4-амино-N-(1-((2-хлорпиридин-4-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-амино-2-хлорпиридина вместо анилина  
10 в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (61,1 мг, 21%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,62 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,21 (м, 3H), 7,97 (с, 2H), 7,88 (дд, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 2,45 (с, 3H).

15      МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 462 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 91: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфонамидометил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением  
20 применения N-(4-аминобензил)метансульфонамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (123 мг, 34%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,48 (д, 2H), 7,99 (м, 3H), 7,87 (д, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (шир., 1H), 7,31 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 4,12 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

25      МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 533 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 92: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидометил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением  
30 применения N-(3-аминобензил)метансульфонамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (205 мг, 31%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (шир.с, 1H), 9,27 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,99 (м, 3H), 7,85 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,17 (д, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

35      МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 534 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 93: Получение 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением  
40 применения 4-хлор-3-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (200 мг, 29%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,96 (шир., 2H), 7,74 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

45      МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 479 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 94: Получение 4-амино-N-(1-((3-бром-4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением

применения 3-бром-4-хлоранилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (269 мг, 35%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (шир.с, 1H), 9,47 (шир.с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 8,07 (д, 1H), 8,01 (м, 3H), 7,66 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 538 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 95: Получение 4-амино-N-(1-((4-(диметилкарбамоил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-амино-N,N-диметилбензамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (6,7 мг, 2,1%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,97 (д, 4H), 7,63 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 2,992 (с, 6H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 498 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 96: Получение 4-амино-N-(1-((3-ацетиламинофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N-(3-аминофенил)ацетамида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (42 мг, 41%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (шир.с, 1H), 9,51 (шир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,11 (м, 4H), 7,67 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,44 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 484 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 97: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-метил-6-нитро-1H-индазола

NaH (1,47 г, 0,037 моль) добавляли к ТГФ (25 мл) при 0°C. Отдельно 6-нитро-1H-индазол (5,0 г, 0,031 моль) растворяли в ТГФ (25 мл) и раствор медленно добавляли к приготовленному раствору. Йодметан (2,48 мл, 0,040 моль) медленно добавляли к смешанному раствору при той же температуре с последующим перемешиванием в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение (1-метил добавленное (R<sub>f</sub>=0,8):2-метил добавленное (R<sub>f</sub>=0,3)=1:1) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (R<sub>f</sub> = 0,8, 2,22 г, 41%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,73 (м, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 4,19 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 177 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 1-метил-1H-индазол-иламина

1-метил-6-нитро-1H-индазол, полученный в <Стадии 1> выше, и Pd/C добавляли к ТГФ (50 мл) и перемешивали в течение 5 часов в атмосфере водорода. Реакционный раствор отфильтровывали через слой целита для удаления Pd/C с последующим

промыыванием метанолом. Органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 99:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения (1,72 г, 93%).

5 <Стадия 3> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1-метил-1H-индазол-6-иламина, полученного в <Стадии 2> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (89 мг, 22%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,95 (шир., 2H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

15 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 98: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфинил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-метансульфиниланилина вместо 4-(трифторметил)пиримидин-2-амина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (19,5 мг, 6,2%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,12 (м, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,65 (д, 3H), 7,24 (д, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

25 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 99: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-амино-N-метилфталимида вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (3 мг, 1,2%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,61 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,53 (м, 3H), 8,28 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,44 (с, 3H).

35 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 100: Получение 4-амино-N-(1-((6-метоксипиримидин-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5-амино-2-метоксипиримидина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (75 мг, 9,2%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

45 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 458 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 101: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(2,2,2-трифторацетил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 2,2,2-трифтор-1-(3-нитрофенил)этанона

2,2,2-трифторацетофенон (0,5 мл, 3,68 ммоль) растворяли в серной кислоте (3 мл) и добавляли  $\text{NaNO}_3$  (0,31 г, 3,68 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение приблизительно 1 часа при 0°C. Реакционную смесь доводили pH в диапазоне от 8 до 9 с помощью добавления водного раствора 5 N NaOH. Реакционную смесь разбавляли хлороформом/2-пропанолом = 4/1 (об./об.) и промывали дистиллированной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле для получения указанного в заголовке соединения (720 мг, 89%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,29 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,69 (т, 1H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 220  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 1-(3-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанона

2,2,2-трифтор-1-(3-нитрофенил)этанон (0,7 г, 3,26 ммоль), полученный в <Стадии 1> выше, растворяли в метаноле с последующим перемешиванием. В реакционный раствор добавляли Pd/C (0,09 г, 0,82 ммоль) и дополнительно перемешивали в атмосфере водорода в течение приблизительно 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали метанолом. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (400 мг, 68%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,02 (т, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,56 (м, 2H), 5,15 (с, 2H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 190  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 3> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(2,2,2-трифторацетил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1-(3-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанона, полученного в <Стадии 2> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (19,4 мг, 5%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,54 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,99 (м, 4H), 7,60 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 2,40 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 102: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-пропионилфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-аминопропиофенона вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (72 мг, 23%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,59 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,09 (м, 3H), 7,96 (м, 4H), 7,66 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 3,01 (кв, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,11 (т, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 103: Получение 4-амино-N-(1-((4-гексаноилфенил)амино)-6-метилизохинолин-

ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-аминогексанофенона вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 6,6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,09 (м, 4H), 7,98 (м, 3H), 7,66 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 2,95 (т, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,33 (м, 2H), 1,09 (м, 4H), 0,89 (т, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 525 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Пример 104: Получение N-(1-((1-ацетил-1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-(6-нитро-1H-индазол-1-ил)этанона

15 6-нитроиндазол (1 г, 6,13 ммоль) растворяли в диметилформамиде (15 мл) и добавляли триэтиламин (1,7 мл, 12,2 ммоль), Ac<sub>2</sub>O (0,69 мл, 7,4 ммоль) и 18-краун-6 (0,38 г, 1,23 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение приблизительно 4 часов при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли дистиллированную воду и дополнительно перемешивали в течение приблизительно 1 часа. Полученное твердое вещество отфильтровывали при пониженном давлении и промывали дистиллированной водой. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (0,9 г, 75%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,01 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 2,76 (с, 3H).

25 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 206 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение 1-(6-амино-1H-индазол-1-ил)этанона

1-(6-нитро-1H-индазол-1-ил)этанон, полученный в <Стадии 1> выше, растворяли в этаноне (2,2 г, 10,7 ммоль) и перемешивали. В реакционный раствор добавляли Pd/C (0,28 г, 2,68 ммоль) с последующим перемешиванием в атмосфере водорода в течение 30 приблизительно 12 часов или более при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали метанолом. Отфильтрованное твердое вещество высушивали потоком теплого воздуха в сушильном шкафу (40°C) в течение 3 часов или более для получения указанного в заголовке соединения (1,7 г, 90%).

35 МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 176 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 3> Получение N-(1-((1-ацетил-1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

40 Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1-(6-амино-1H-индазол-1-ил)этанона, полученного в <Стадии 2> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (21 мг, 13,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,98 (д, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (м, 4H), 7,80 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 2,71 (с, 45 3H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 105: Получение 4-амино-N-(1-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-хлор-4-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (332 мг, 35%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,88 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 479 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 106: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 6-амино-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (46 мг, 6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,84 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 2,90 (т, 3H), 2,49 (т, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,02 (м, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 107: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2H-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 2 и 3> Примера 97 повторяли последовательно за исключением применения 6-нитро-2H-индазола для получения метил-6-нитро-2H-индазола (R<sub>f</sub>=0,3) вместо 6-нитро-1H-индазола в <Стадии 1> Примера 97 для получения указанного в заголовке соединения (8 мг, 2,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 108: Получение метил-4-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)бензоата

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения метил-4-аминобензоата вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (95 мг, 136%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,59 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,08 (м, 3H), 7,97 (м, 4H), 7,66 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 485 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 109: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-метил-5-нитро-1H-индазола

NaH (1,47 г, 36,8 ммоль) добавляли в ТГФ (40 мл) при 0°C. Отдельно, 5-нитроиндазол (5,0 г, 30,6 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и смешанный раствор медленно добавляли к приготовленному раствору. Йодметан (2,1 мл, 33,7 ммоль) добавляли к реакционному раствору при той же температуре с последующим перемешиванием в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. В реакционную смесь добавляли

дистиллированную воду для гашения, разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированное соединение (1-метил добавленное ( $R_f=0,3$ ), 2-метил добавленное ( $R_f=0,1$ )) очищали с помощью

5 хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:1 (об./об.)) для получения указанного в заголовке соединения ( $R_f=0,3$ , 2,29 г, 42%).

$^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,74 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 4,15 (с, 3H).

10 МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 178  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 1-метил-1H-индазол-5-амин

Железо (3,62 г, 64,7 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) добавляли к этанолу/воде (20 мл/20 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. В смешанный реакционный раствор добавляли 1-метил-5-нитро-1H-индазол (2,29 г, 12,9 ммоль), полученный в <Стадии 1> выше, и дополнительно нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов или более. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита при пониженном давлении и промывали

15 хлороформом/2-пропанолом = 4/1 (об./об.). Полученный фильтрат дистиллировали при пониженном давлении и растворяли в хлороформе/2-пропанол = 4/1 (об./об.). Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (1,35 г, 71%).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,65 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 148  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 3> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

30 Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1-метил-1H-индазол-5-амин, полученного в <Стадии 2> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (15 мг, 6,3%).

35  $^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,54 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98 (м, 4H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 481  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 Пример 110: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2H-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 2-метил-5-нитро-2H-индазола

Методики <Стадии 1> Примера 109 повторяли для получения указанного в заголовке соединения ( $R_f=0,1$ , 1,51 г, 28%).

45  $^1\text{H}$ -ЯМР Спектр (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,73 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 4,29 (с, 3H).

МС ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 178  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<Стадия 2> Получение 2-метил-2H-индазол-5-амин

Методики <Стадии 2> Примера 109 повторяли для получения указанного в заголовке соединения (0,6 г, 48%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,82 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,01 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 148 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 3> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2H-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 2-метил-2H-индазол-5-амин, полученного в <Стадии 2> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (24,2 мг, 10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,54 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98 (м, 3H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,10 (д, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 111: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((6-метилпиримидин-3-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадии 1> Примера 15 и <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5-амино-2-метилпиримидина вместо анилина в <Стадии 1> Примера 15 для получения указанного в заголовке соединения (5 мг, 3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,61 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,02 (м, 3H), 7,68 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 442 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 112: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

<Стадия 1> Получение 1-метил-1H-индол-6-иламина

Методики <Стадии 1> Примера 97 повторяли за исключением применения 1H-индол-6-иламина вместо 6-нитро-1H-индазола в <Стадии 1> Примера 97 для получения указанного в заголовке соединения (151 мг, 33%).

<Стадия 2> Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 1-метил-1H-индол-6-иламина, полученного в <Стадии 1> выше, вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (65 мг, 31%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,53 (с, 1H), 9,21 (шир., 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95-7,92 (м, 3H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,35 (д, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 480 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 113: Получение трет-бутил-6-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-1H-индазол-1-карбоксилата

<Стадия 1> Получение (1H-индазол-6-ил)-(6-метил-5-нитро-изохинолин-1-ил)амин

Методики <Стадии 1> Примера 1 повторяли за исключением применения 1H-индазол-6-амин вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в

заголовке соединения (639 мг, 68%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,01 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 2,52 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 319 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 2> Получение трет-бутилового эфира 6-(6-метил-5-нитроизохинолин-1-иламино)индазол-1-карбоновой кислоты

(1H-индазол-6-ил)-(6-метил-5-нитроизохинолин-1-ил)амин (300 мг, 0,942 ммоль), полученный в <Стадии 1> выше, триэтиламин (0,131 мл, 0,942 ммоль) и DMAP (58 мг, 0,471 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,216 мл, 0,942 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором.

Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения (395 мг, 99%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 419 [M+H]<sup>+</sup>.

<Стадия 3> Получение трет-бутил-6-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-1H-индазол-1-карбоксилата

Методики <Стадий 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения трет-бутилового эфира 6-(6-метил-5-нитроизохинолин-1-иламино)индазол-1-карбоновой кислоты, полученного в <Стадии 2> выше, вместо N-(4-хлорфенил)-6-метил-5-нитроизохинолин-1-амин в <Стадии 2> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (130 мг, 30%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 566 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 114: Получение N-(1-((1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид гидрохлорида

Трет-бутил-6-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-1H-индазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,088 ммоль), полученный в Примере 113, растворяли в этилацетате (5 мл) и добавляли 4 М HCl (раствор в диоксане, 0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 5 часов и затем фильтрат отфильтровывали для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 90%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 467 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 115: Получение 4-амино-N-(1-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 5-хлор-2-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (380 мг, 6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,92 (м, 3H), 7,77 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,20 (м, 2H), 2,41 (м, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 479 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 116: Получение 4-амино-N-(1-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением

применения 3-хлор-2-фторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 6,3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,24 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 479 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 117: Получение 4-амино-N-(1-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 16%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,53 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,98-7,85 (м, 4H), 7,59 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 3,31 (м, 4H), 2,96 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 118: Получение 4-амино-N-(1-((3-хлор-1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-хлор-1-метил-1H-индазол-6-амин вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (143 мг, 16%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 119: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 4-(2-пропин-1-илокси)анилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (22 мг, 9,3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,53 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,76 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,77 (д, 2H), 3,55 (т, 1H), 2,40 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 481 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 120: Получение 4-амино-N-(1-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 2-метокси-4-морфолиноанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (29 мг, 6,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,50 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,67 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 3,78 (м, 7H), 3,12 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 542 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 121: Получение 4-амино-N-(1-(бензо[d]тиазол-6-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 6-аминобензотиазола вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (37 мг, 15,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,05 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 484 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 122: Получение N-(1-((1H-индазол-5-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида гидрохлорида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 113 и Примера 114 повторяли последовательно за исключением применения 1H-индазол-5-амина вместо 1H-индазол-6-амина в <Стадии 1> Примера 113 для получения указанного в заголовке соединения (5 мг, 5%).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 466 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 123: Получение 4-амино-N-(1-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (95 мг, 6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,51 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 124: Получение 4-амино-N-(1-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения N1,N1-диметилпропан-1,3-диамина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (25 мг, 8%).

<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,46 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 3,62 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,58 (с, 6H), 1,89 (м, 2H).

МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 436 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 125: Получение 4-амино-N-(6-метил-1-(пиперидин-1-ил)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

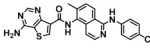
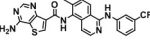
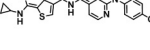
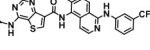
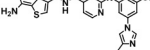
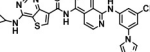
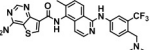
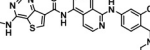
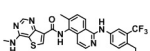
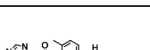
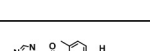
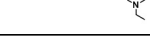
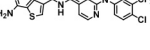
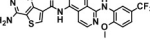
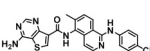
Методики <Стадий 1, 2 и 3> Примера 1 повторяли последовательно за исключением применения пиперидина вместо 4-хлоранилина в <Стадии 1> Примера 1 для получения указанного в заголовке соединения (8 мг, 2%).

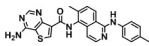
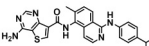
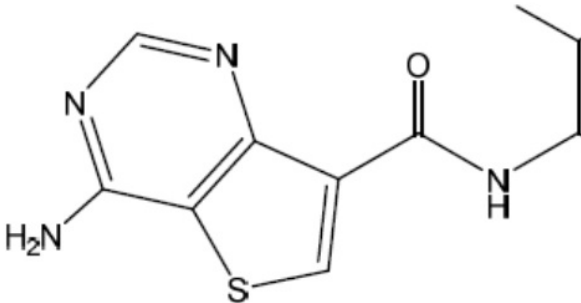
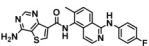
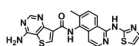
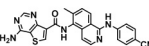
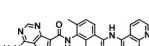
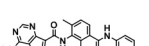
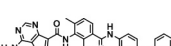
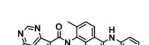
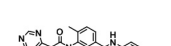
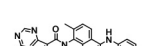
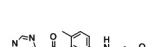
<sup>1</sup>H-ЯМР Спектр (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,42 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,30 (д, 1H), 3,21 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 1,77 (м, 4H), 1,64 (м, 2H).

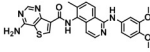
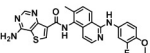
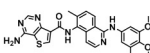
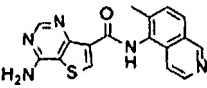
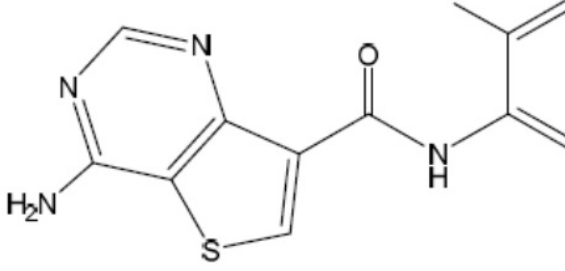
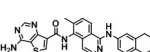
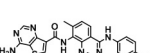
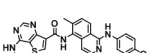
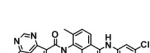
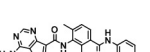
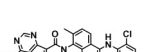
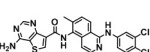
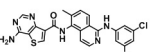
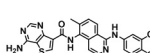
МС (ЕСI<sup>+</sup>, m/z): 419 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, полученные в Примерах с 1 по 125, представлены следующей структурной формулой, как показано в Таблице 1 ниже.

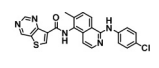
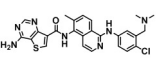
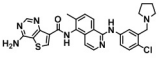
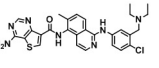
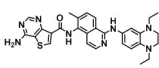
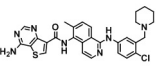
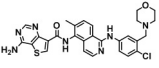
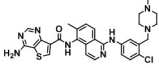
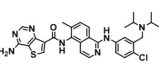
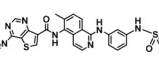
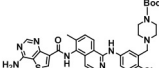
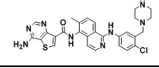
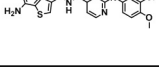
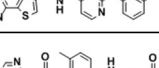
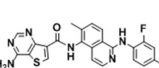
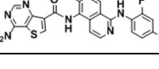
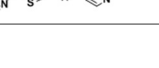
| [Таблица 1] |          |         |
|-------------|----------|---------|
| Пр.         | Название | Формула |

|    |    |                                                                                                                                                      |                                                                                       |
|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 1  | 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                                        |    |
|    | 2  | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                              |    |
|    | 3  | N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-(циклопропиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                           |    |
| 10 | 4  | 4-(циклопропиламино)-N-(6-метил-1-((3-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                 |    |
|    | 5  | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                 |    |
| 15 | 6  | 4-(циклопропиламино)-N-(6-метил-1-((3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д    |    |
|    | 7  | 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д              |    |
|    | 8  | 4-(циклопропиламино)-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д |   |
| 20 | 9  | N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-(метиламино)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д       |  |
|    | 10 | 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                     |  |
| 30 | 11 | 4-амино-N-(1-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                               |  |
|    | 12 | 4-амино-N-(6-метил-1-(фениламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                                                |  |
| 35 | 13 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                       |  |
|    | 14 | 4-амино-N-(1-((2-метокси-5-(трифторметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                    |  |
|    | 15 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(трифторметил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                              |  |
| 40 | 16 | 4-амино-N-(1-((4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                                     |  |

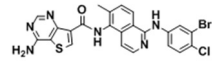
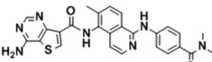
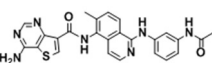
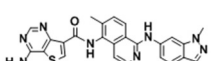
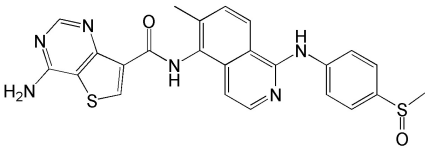
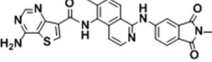
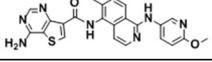
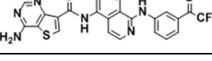
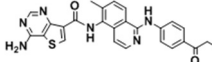
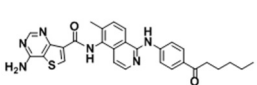
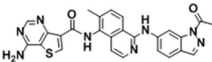
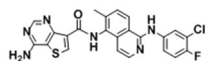
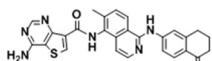
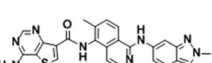
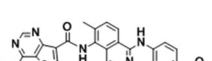
|    |                                                                                                                       |                                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 | 4-амино-N-(6-метил-1-(п-толиламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                                |    |
| 18 | 4-амино-N-(1-((4-изопропилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                     |    |
| 19 | 4-амино-N-(1-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид         |    |
| 20 | 4-амино-N-(1-((4-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                          |    |
| 21 | 4-амино-N-(6-метил-1-(тиазол-2-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                            |   |
| 22 | 4-амино-N-(1-((4-цианофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                         |  |
| 23 | 4-амино-N-(6-метил-1-(хинолин-5-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                           |  |
| 24 | 4-амино-N-(1-((4-этоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                        |  |
| 25 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-феноксифенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                       |  |
| 26 | 4-амино-N-(1-((4-гидроксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                      |  |
| 27 | 4-амино-N-(1-((4-изопропоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                   |  |
| 28 | 4-амино-N-(1-(4-(диметиламино)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                 |  |
| 29 | 4-амино-N-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид |  |

|    |                                                                                                                   |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | 4-амино-N-(1-((3,4-диметоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д              |    |
| 31 | 4-амино-N-(1-((3-фтор-4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д           |    |
| 32 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3,4,5-триметоксифенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д           |    |
| 33 | 4-амино-N-(6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                                            |    |
| 34 | 4-амино-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д         |    |
| 35 | 4-амино-N-(6-метил-1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д |   |
| 36 | 4-амино-N-(4-((4-хлорфенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                      |  |
| 37 | 4-(циклопропиламино)-N-(1-((4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д     |  |
| 38 | 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                     |  |
| 39 | 4-амино-N-(1-((3-бромфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                     |  |
| 40 | 4-амино-N-(1-((2,4-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                 |  |
| 41 | 4-амино-N-(1-((3,4-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                 |  |
| 42 | 4-амино-N-(1-((3,5-дихлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                 |  |
| 43 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3,4,5-трихлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д              |  |

|    |    |                                                                                                          |  |
|----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  | 44 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид   |  |
|    | 45 | 4-амино-N-(1-бензиламино-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                      |  |
|    | 46 | 4-амино-N-(6-метил-1-феноксиизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                          |  |
| 10 | 47 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-морфолинофенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид        |  |
| 15 | 48 | N-(1-((4-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид |  |
|    | 49 | 4-амино-N-(6-метил-1-(пиримидин-4-иламино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид            |  |
|    | 50 | 4-амино-N-(1-((4-(дифторметокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид  |  |
| 20 | 51 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(трифторметокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид |  |
| 25 | 52 | 4-амино-N-(1-((4-хлорфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                     |  |
|    | 53 | 4-амино-N-(5-((4-хлорфенил)амино)нафталин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                       |  |
| 30 | 54 | 4-амино-N-(1-((4-этинилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид           |  |
| 40 | 55 | 4-амино-N-(1-(изопропиламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                 |  |
|    | 56 | 4-амино-N-(1-(индолин-6-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид              |  |
|    | 57 | 4-амино-N-(1-((4-(фторметокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид    |  |

|    |    |                                                                                                                                     |                                                                                       |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 58 | N-(1-(4-хлорфениламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                                                   |    |
|    | 59 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                 |    |
|    | 60 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                |    |
| 10 | 61 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диэтиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                  |    |
|    | 62 | 4-амино-N-(1-((1,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид        |    |
| 15 | 63 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперидин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                 |    |
|    | 64 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(морфолинометил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                      |    |
| 20 | 65 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид        |   |
|    | 66 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-((диизопропиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид             |  |
| 25 | 67 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                          |  |
|    | 68 | трет-бутил-4-(5-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-2-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат |  |
| 30 | 69 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(пиперазин-1-илметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                 |  |
|    | 70 | 4-амино-N-(1-((3-хлор-4-метоксифенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                               |  |
| 35 | 71 | 4-амино-N-(1-((3-(диметилкарбамоил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                           |  |
|    | 72 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилкарбамоил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                             |  |
| 40 | 73 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                                  |  |
|    | 74 | 4-амино-N-(1-((4-бром-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                                  |  |
|    | 75 | 4-амино-N-(1-((4-метоксибензил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                                     |  |

|    |    |                                                                                                                      |  |
|----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  | 76 | 4-амино-N-(1-((4-хлорбензил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                         |  |
|    | 77 | 4-амино-N-(1-(2-(4-хлорфенил)гидразинил)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                   |  |
|    | 78 | 4-амино-N-(1-((3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид         |  |
| 10 | 79 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-оксо-4Н-хромен-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                |  |
|    | 80 | N-(1-((3-ацетилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                        |  |
| 15 | 81 | 4-амино-N-(1-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид             |  |
|    | 82 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(трифторметокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид              |  |
| 20 | 83 | N-(1-((4-ацетилфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                        |  |
|    | 84 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфонамидо)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид           |  |
| 25 | 85 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид              |  |
|    | 86 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(метоксиметил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид         |  |
| 30 | 87 | 4-амино-N-(1-((4-метокси-3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид |  |
|    | 88 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-(метилсульфонамидо)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид    |  |
| 35 | 89 | 4-амино-N-(1-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                   |  |
|    | 90 | 4-амино-N-(1-((2-хлорпиридин-4-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                   |  |
| 40 | 91 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфонамидометил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид      |  |
|    | 92 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(метилсульфонамидометил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид      |  |
|    | 93 | 4-амино-N-(1-((4-хлор-3-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксаид                   |  |

|    |     |                                                                                                                         |                                                                                       |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 94  | 4-амино-N-(1-((3-бром-4-хлорфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                     |    |
|    | 95  | 4-амино-N-(1-((4-(диметилкарбамоил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид              |    |
|    | 96  | N-(1-((3-ацетидамофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                       |    |
| 10 | 97  | 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                |    |
|    | 98  | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(метилсульфинил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                |    |
| 15 | 99  | 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид      |    |
|    | 100 | 4-амино-N-(1-((6-метоксипиримидин-3-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                |    |
| 20 | 101 | 4-амино-N-(6-метил-1-((3-(2,2,2-трифторацетил)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид           |    |
|    | 102 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-пропионилфенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                       |   |
| 25 | 103 | 4-амино-N-(1-((4-гексаноилфенил)амино)-6-метилизохинолин-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                         |  |
|    | 104 | N-(1-((1-ацетил-1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид               |  |
| 30 | 105 | 4-амино-N-(1-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                     |  |
|    | 106 | 4-амино-N-(6-метил-1-((5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид |  |
| 35 | 107 | 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2H-индазол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                |  |
|    | 108 | метил-4-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамидо)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)бензоат                          |  |

|    |     |                                                                                                                         |  |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  | 109 | 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д               |  |
| 10 | 110 | 4-амино-N-(6-метил-1-((2-метил-2H-индазол-5-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д               |  |
| 20 | 111 | 4-амино-N-(6-метил-1-((6-метилпиримидин-3-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                 |  |
| 25 | 112 | 4-амино-N-(6-метил-1-((1-метил-1H-индол-6-ил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                 |  |
| 30 | 113 | трет-бутил-6-((5-(4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́до)-6-метилизохинолин-1-ил)амино)-1H-индазол-1-карбоксилат  |  |
| 35 | 114 | N-(1-((1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́да гидрохлорид          |  |
| 40 | 115 | 4-амино-N-(1-((5-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                    |  |
| 45 | 116 | 4-амино-N-(1-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д                    |  |
|    | 117 | 4-амино-N-(1-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д |  |
|    | 118 | 4-амино-N-(1-((3-хлор-1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д        |  |
|    | 119 | 4-амино-N-(6-метил-1-((4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)амино)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д           |  |

|     |                                                                                                             |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 120 | 4-амино-N-(1-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид |  |
| 121 | 4-амино-N-(1-(бензо[d]тиазол-6-иламино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид          |  |
| 122 | N-(1-((1H-индазол-5-ил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)-4-аминотиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид            |  |
| 123 | 4-амино-N-(1-((3-хлор-2,4-дифторфенил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид     |  |
| 124 | 4-амино-N-(1-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилизохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид     |  |
| 125 | 4-амино-N-(6-метил-1-(пиперидин-1-ил)изохинолин-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид                    |  |

Соединения, полученные в Примерах, исследовали для определения биологической активности следующим образом.

Экспериментальный пример 1: Оценка активности RAF-киназы

Соединения, полученные в Примерах, исследовали на ингибирующую активность в отношении трех подтипов RAF, т.е. RAF1 Y340D Y341D (C-RAF), B-RAF нормального типа и B-RAF<sup>V600E</sup>, используя Kinase Profiling Service (Invitrogen, U.S.) в соответствии с инструкциями изготовителя. Уровни ферментного ингибирования соединений рассчитывали как процентное ингибирование при различных концентрациях. На основе процентного ингибирования строили кривые доза-ответ с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Величины IC<sub>50</sub> характерных соединений в отношении C-RAF перечислены в Таблице 2, и вемурафениб (PLX-4032, Roche) использовали в качестве контроля.

| [Таблица 2] |                                  |                                                   |                                  |
|-------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| Пример      | B-RAF<br>(IC <sub>50</sub> , нМ) | B-RAF <sup>V600E</sup><br>(IC <sub>50</sub> , нМ) | C-RAF<br>(IC <sub>50</sub> , нМ) |
| Контроль    | 344                              | 160                                               | 128                              |
| 1           | 121                              | 22                                                | 23                               |
| 16          | 15                               | 32                                                | 5                                |
| 38          | 66                               | 9                                                 | 5                                |
| 50          | 128                              | 26                                                | 32                               |
| 59          | 42                               | 7                                                 | 6                                |
| 83          | 12                               | 5                                                 | 7                                |
| 105         | 179                              | 31                                                | 15                               |
| 116         | 56                               | 7                                                 | 5                                |

Экспериментальный пример 2: Оценка активности FMS, DDR1 и DDR2 киназ

Соответственно соединения, полученные в Примерах, исследовали на ингибирующую активность в отношении FMS, DDR1 и DDR2 киназ, используя Kinase Screening and Profiling Service (Invitrogen, U.S.). Величины IC<sub>50</sub> характерных соединений перечислены в Таблице 3, и вемурафениб (PLX-4032) использовали в качестве контроля.

[Таблица 3]

| Пример   | FMS<br>(IC <sub>50</sub> , нМ) | DDR1<br>(IC <sub>50</sub> , нМ) | DDR2<br>(IC <sub>50</sub> , нМ) |
|----------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Контроль | >1000                          | >1000                           | >1000                           |
| 1        | 1                              | 2                               | 5                               |
| 38       | 57                             | 40                              | 93                              |
| 83       | 4                              | 5                               | 10                              |
| 105      | 50                             | 71                              | 181                             |
| 116      | 10                             | 23                              | 44                              |

Экспериментальный пример 3: Оценка ингибирования роста клеток N-RAS мутантных клеток HepG<sub>2</sub> (гепатоцеллюлярная карцинома)

Соединения изобретения, обладающие ингибирующей активностью в отношении протеинкиназы, производные тиено[3,2-d]-пиримидина или их фармацевтически приемлемые соли были исследованы на ингибирующую активность в отношении пролиферации аберрантных клеток следующим образом.

N-RAS мутантные клетки HepG<sub>2</sub> клетки (HCC) клеточной линии (ATCC # HB-8065<sup>TM</sup>) были получены от ATCC (American Type Culture Collection: Rockville, MD). HepG<sub>2</sub> клеточные линии инкубировали в среде MEM, дополненной 10% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco BRL), при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха. Клеточные линии переносили в 96-луночные планшеты при плотности 5000 клеток/луночка и культивировали в течение 18 часов или более. Клеточные линии обрабатывали 10 мкл ~0,1 нМ исследуемыми соединениями и культивировали в течение 72 часов.

Для оценки жизнеспособности клеток HepG<sub>2</sub> клеточные линии фиксировали 10% ТХУК (трихлоруксусной кислотой), окрашивали SRB (сульфородамин-В) и измеряли абсорбционную способность при 540 нм. Затем GI<sub>50</sub>, то есть концентрацию лекарственного средства для приведения к сокращению пролиферации раковых клеток на 50% вычисляли на основании этого. Темпы роста раковых клеток рассчитывали с помощью Уравнения 1 или 2.

[Уравнение 1]

$[(Ti - Tz)/(C - Tz)] \times 100$  (для  $Ti \geq Tz$ ).

[Уравнение 2]

$[(Ti - Tz)/Tz] \times 100$  (для  $Ti < Tz$ ).

В Уравнениях 1 и 2 «Tz» относится к плотности необработанных клеток, которая представляет собой абсорбционную способность в группах 0% роста клеток. «C» относится к плотности клеток, культивируемых при добавлении только среды, и «Ti» относится к плотности клеток, обработанных исследуемыми соединениями.

Значение GI<sub>50</sub> представляет собой концентрацию исследуемого соединения, когда значение Уравнения 1 представляет собой 50, которое указывает на концентрацию исследуемого соединения, необходимую для сокращения роста раковых клеток на 50%.

При каждом измерении исследуемые соединения сравнивали с контролем. Вемурафениб (PLX-4032) использовали в качестве контроля и значения IC<sub>50</sub> каждого соединения измеряли и показывали в Таблице 4.

| [Таблица 4] |                                           |
|-------------|-------------------------------------------|
| Пример      | HepG <sub>2</sub> (IC <sub>50</sub> , нМ) |
| Контроль    | >1000                                     |
| 1           | 27                                        |
| 16          | 24                                        |
| 38          | 41                                        |

|     |    |
|-----|----|
| 50  | 44 |
| 59  | 47 |
| 83  | 30 |
| 105 | 90 |
| 116 | 38 |

Экспериментальный пример 3: Оценка ингибирования роста клеток N-RAS мутантных клеток SK-Mel-2 (меланома)

Соединения изобретения, обладающие ингибирующей активностью в отношении протеинкиназы, производные тиено[3,2-d]-пиримидина или их фармацевтически приемлемые соли были исследованы на ингибирующую активность в отношении пролиферации аберрантных клеток следующим образом.

N-RAS мутантные клетки, SK-Mel-2 клеточные линии (ATCC # HTB-68<sup>TM</sup>) были получены от ATCC (American Type Culture Collection: Rockville, MD). SK-Mel-2 клеточные линии инкубировали в среде MEM, дополненной 10% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco BRL), при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха. Клеточные линии переносили в 96-луночные планшеты при плотности 5000 клеток/луночка и культивировали в течение 18 часов или более. Клеточные линии обрабатывали 10 мкл ~0,1 нМ исследуемыми соединениями и культивировали в течение 72 часов.

Для оценки жизнеспособности клеток SK-Mel-2 клеточные линии фиксировали 10% ТХУК (трихлоруксусной кислотой), окрашивали SRB (сульфородамино-В) и измеряли абсорбционную способность при 540 нм. Затем GI<sub>50</sub>, то есть концентрацию лекарственного средства для приведения к сокращению пролиферации раковых клеток на 50% вычисляли на основании этого. Темпы роста раковых клеток рассчитывали с помощью Уравнения 1 или 2.

[Уравнение 1]

$[(Ti - Tz)/(C - Tz)] \times 100$  (для  $Ti \geq Tz$ ).

[Уравнение 2]

$[(Ti - Tz)/Tz] \times 100$  (для  $Ti < Tz$ ).

В Уравнениях 1 и 2 «Tz» относится к плотности необработанных клеток, которая представляет собой абсорбционную способность в группах 0% роста клеток. «C» относится к плотности клеток, культивируемых при добавлении только среды, и «Ti» относится к плотности клеток, обработанных исследуемыми соединениями.

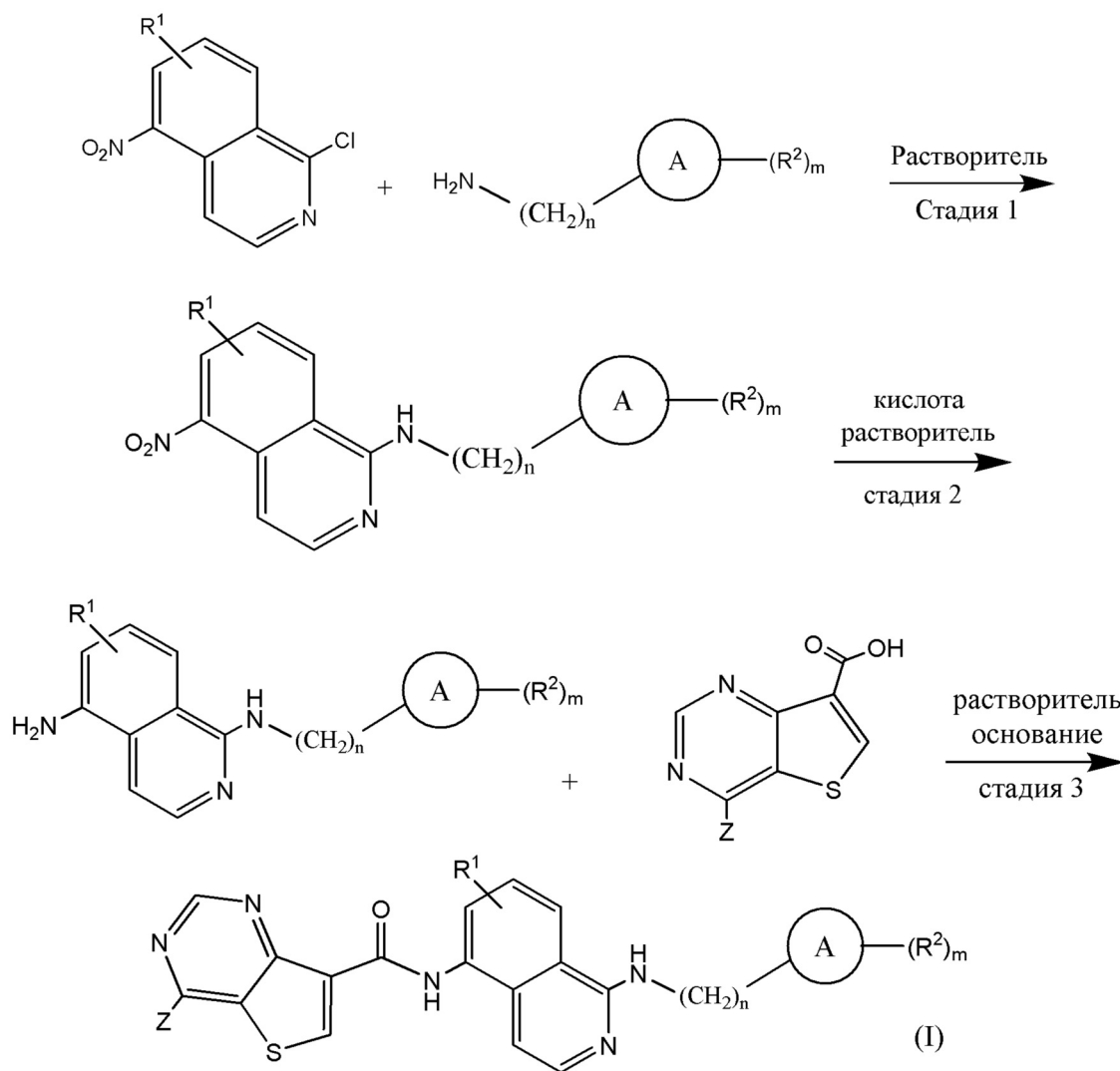
Значение GI<sub>50</sub> представляет собой концентрацию исследуемого соединения, когда значение Уравнения 1 представляет собой 50, которое указывает на концентрацию исследуемого соединения, необходимую для сокращения роста раковых клеток на 50%. При каждом измерении исследуемые соединения сравнивали с контролем. Вемурафениб (PLX-4032) использовали в качестве контроля и значения IC<sub>50</sub> каждого соединения измеряли и показывали в Таблице 5.

| [Таблица 5] |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| Пример      | SK-Mel-2 (IC <sub>50</sub> , нМ) |
| Контроль    | >1000                            |
| 1           | 56                               |
| 16          | 52                               |
| 38          | 97                               |
| 50          | 163                              |
| 59          | 236                              |
| 83          | 60                               |
| 105         | 210                              |

Как показано выше, соединения изобретения, производное тиено[3,2-d]пиримидина, обладающие ингибирующей активностью в отношении протеинкиназ, могут эффективно ингибировать различные протеинкиназы, включая RAF, FMS, DDR1 и DDR2, и таким образом могут быть использованы отдельно или в комбинации для профилактики и лечения заболеваний, связанных с ростом аберрантных клеток, которые возникают в результате мутации или повышенной экспрессии белка RAS или повышенной активации его протеинкиназы.

(57) Формула изобретения

1. Способ получения тиено[3,2-d]пиримидинового соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает стадии реакции 1-3:



где:

A представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой водород или NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, где указанные R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляют собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-B, B представляет собой NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> или C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$  алкил, где указанный алкил является незамещенным или замещен одним или несколькими атомами галогена;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHSO_2R^9$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-NHC(O)R^{12}$ ,  $-S(O)R^{14}$ , 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $C_{6-10}$  арилокси или 5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, N и S, где указанный  $R^2$  соединен с А посредством  $-(CH_2)_p-$  или замещен  $C_{1-4}$  алкилом,  $C_{2-4}$  алкинилом или одним или несколькими атомами галогена;

$R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$  и  $R^{14}$  каждый независимо представляет собой водород,  $-NH_2$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси или  $C_{3-6}$  циклоалкил, причем указанный алкил, алкокси или циклоалкил является незамещенным или замещенным одним или несколькими атомами галогена;

m равно целому числу от 0 до 3;

q равно 0;

r равно целому числу от 0 до 1; и

n равно 0 или 1.

2. Способ по п.1, где 5-10-членный гетероарил А выбран из тиазолила, оксазолила, тиофенила, фуранила, пирролила, имидазолила, изоксазолила, пиразолила, триазолила, тиадиазолила, тетразолила, оксадиазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензтиазолила, бензтиадиазолила, бензтриазолила, хинолинила, изохинолинила, фуринила, фуропиридинила, оксохромена и диоксоизоиндолина.

3. Способ по п.2, где 5-10-членный гетероарил А выбран из тиазолила, пиримидинила, индолила, бензимидазолила, бензтиазолила, хинолинила, оксохромена и диоксоизоиндолина.

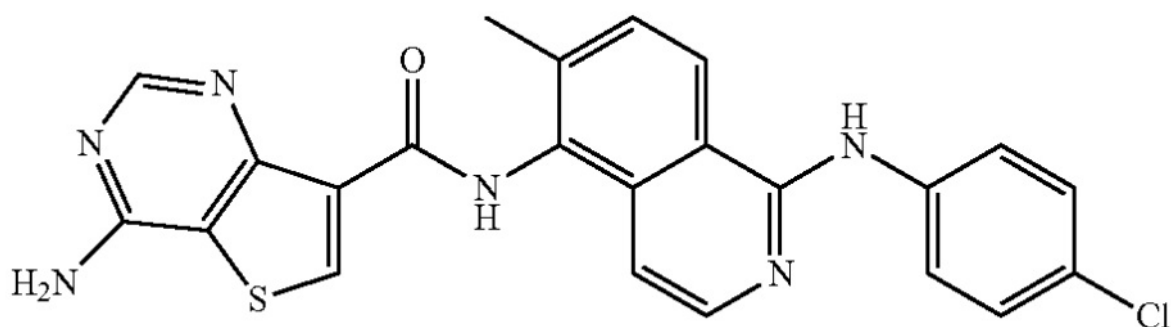
4. Способ по любому из пп.1-3, где 5-10-членный гетероциклоалкил  $R^2$  выбран из пиперидинила, морфолинила, тиаморфолинила, пирролидинила, имидазолидинила и пиперазинила.

5. Способ по п.4, где 5-10-членный гетероциклоалкил  $R^2$  выбран из пиперидинила, морфолинила, пирролидинила и пиперазинила.

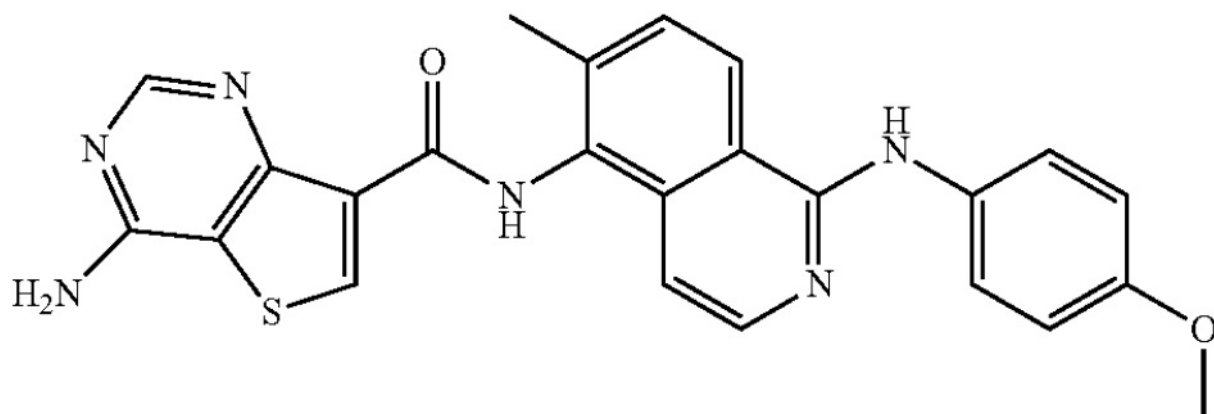
6. Способ по любому из пп.1-5, где 5-10-членный гетероарил  $R^2$  выбран из тиазолила, оксазолила, тиофенила, фуранила, пирролила, имидазолила, изоксазолила, пиразолила, триазолила, тиадиазолила, тетразолила, оксадиазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензтиазолила, бензтиадиазолила, бензтриазолила, хинолинила, изохинолинила, фуринила, фуропиридинила, оксохромена и диоксоизоиндолина.

7. Способ по п.6, где 5-10-членный гетероарил  $R^2$  выбран из пирролила и имидазолила.

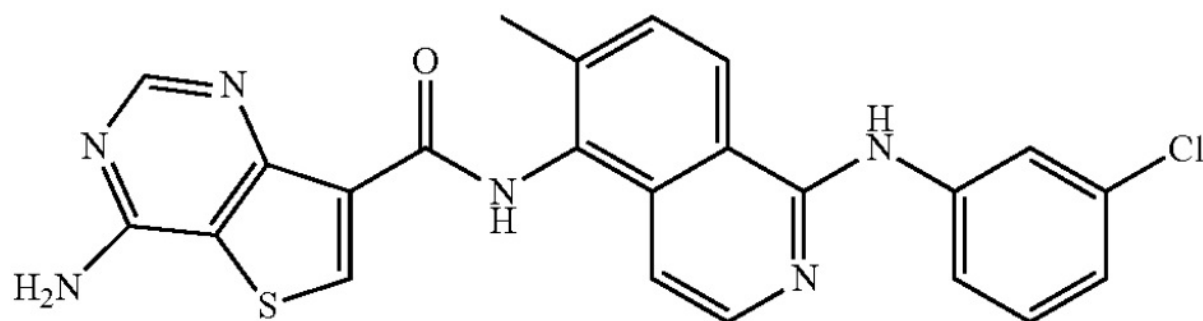
8. Способ по п.1, где формула (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



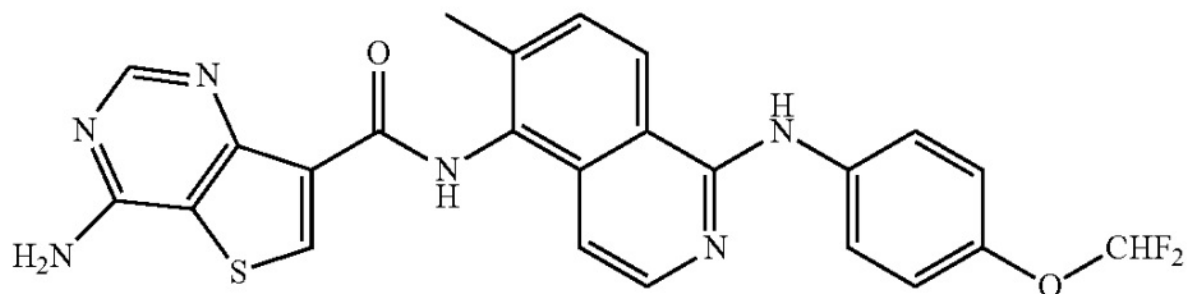
9. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



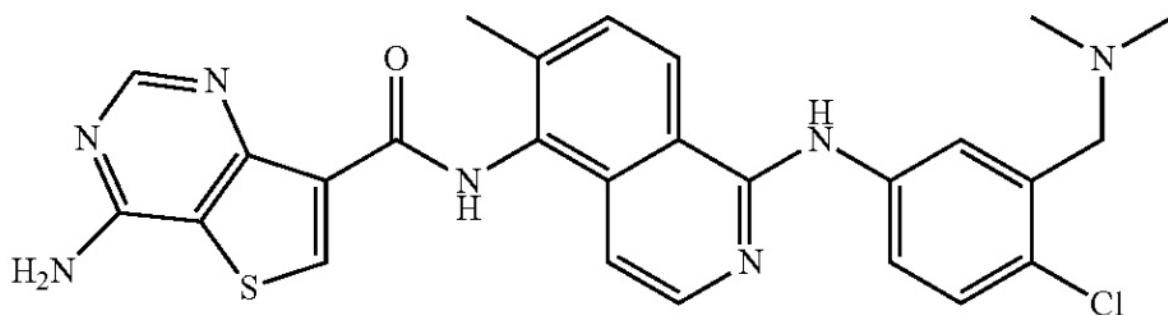
10. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



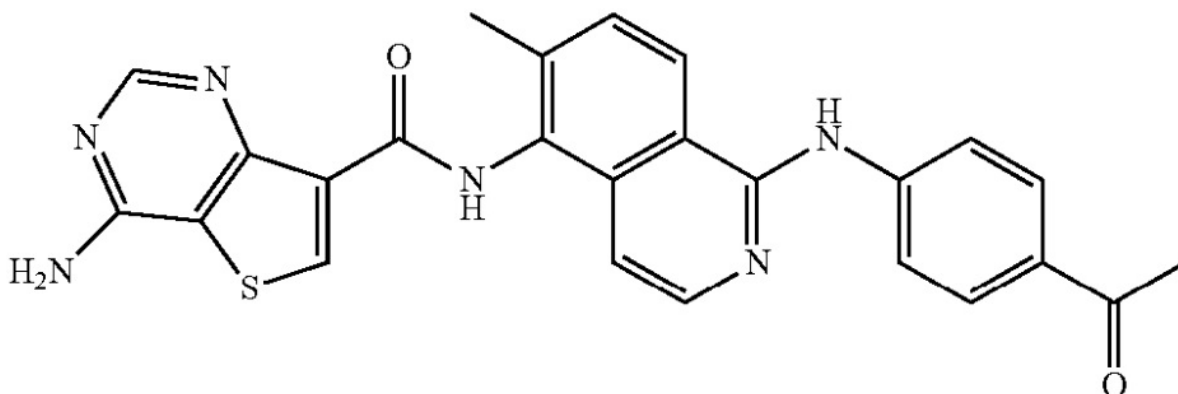
11. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



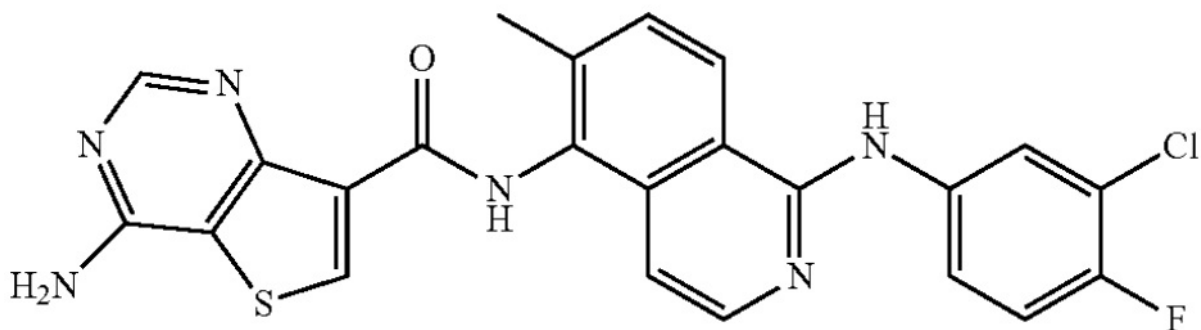
12. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



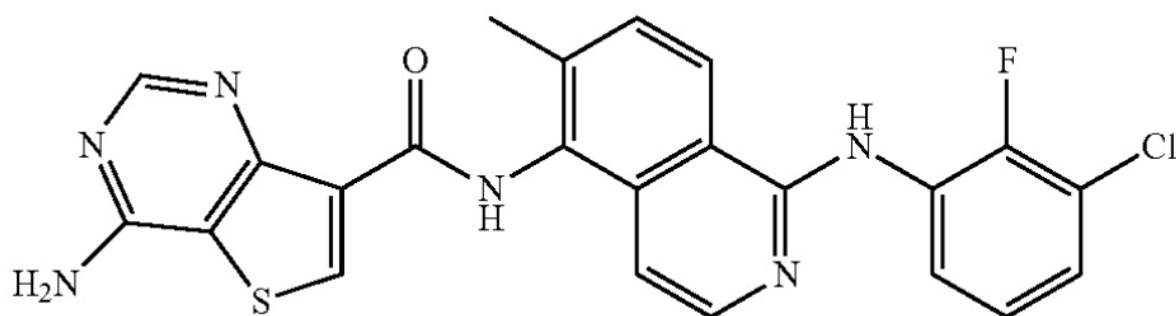
13. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



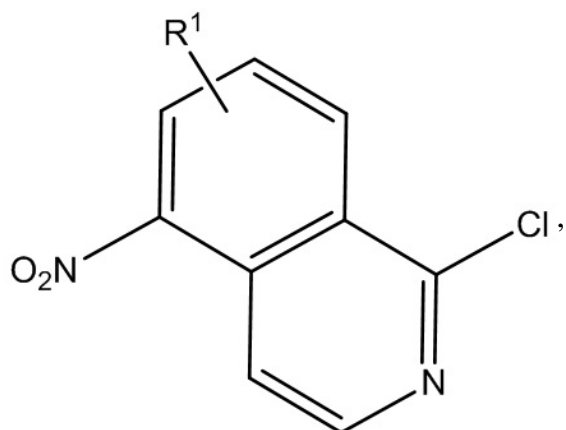
14. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:



15. Способ по п.1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру:

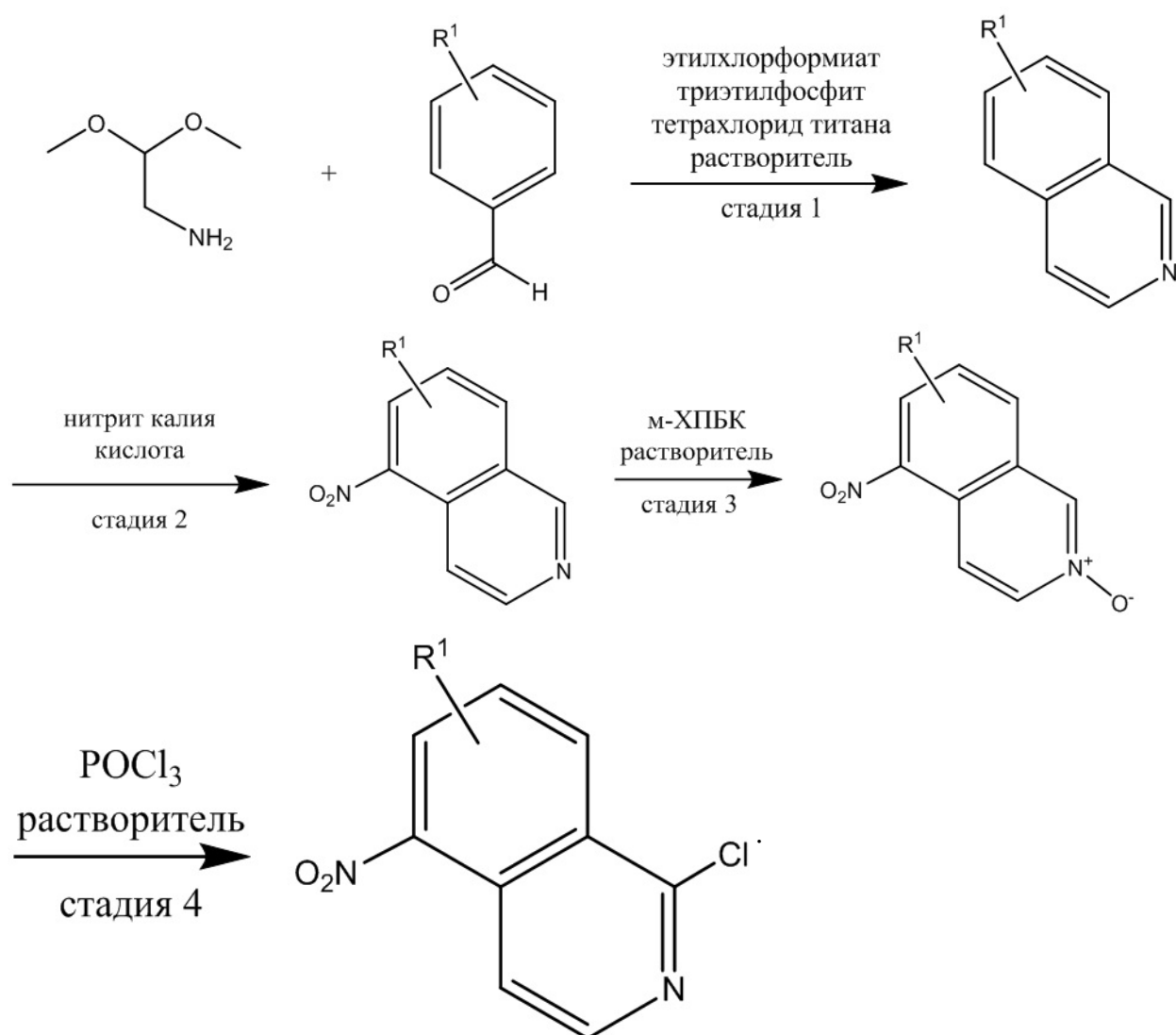


16. Способ получения следующего соединения или его соли



где R<sup>1</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил, причем способ включает следующие

15 стадии:



17. Способ по п.16, в котором продукт стадии 4 представляет собой:

45

