

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390722** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.18

(51) Int. Cl. *C07D 495/04* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.09.21

(54) **ИНГИБИТОРЫ CDK И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

(31) 63/081,126; 63/221,959

(32) 2020.09.21; 2021.07.15

(33) US

(86) PCT/US2021/051226

(87) WO 2022/061273 2022.03.24

(71) Заявитель:
**ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

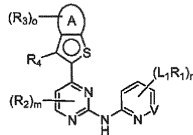
(72) Изобретатель:

**Бьюскинг Эндрю У., Комс Эндрю Пол,
Чжо Цзиньцун, Холмс Райан, Поули
Сара, Ву Сяовэй (US)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), а также описаны способы их применения и приготовления.



202390722

A1

A1

202390722

ИНГИБИТОРЫ CDK И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/081,126, поданной 21 сентября 2020 г., полностью включенной в настоящий документ путем ссылки, и предварительной заявке на патент США № 63/221,959, поданной 15 июля 2021 г., полностью включенной в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Изобретение относится к ингибиторам CDK и способам их применения.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой семейство консервативных серин/треониновых киназ, которые играют чрезвычайно важные роли в клеточном цикле и регуляции транскрипции генов (Malumbres 2014). В подсемействе CDK в клеточном цикле CDK4 и CDK6 являются важными регуляторами, которые контролируют переход клеток из фазы первого интервала (G1) в фазу синтеза ДНК (S). В ходе этого процесса уровни белка циклина D увеличиваются, образуют комплекс с CDK4/6 и инициируют их киназную активность. Активированные комплексы CDK4/6 фосфорилируют белок ретинобластомы (RB1) и другие RB1-подобные белки, снижают их аффинность связывания и высвобождают содержащие RB1 комплексы репрессоров транскрипции из факторов транскрипции E2F, приводя к активации E2F-контролируемых генов клеточного цикла и развитию клеточного цикла (Lapenna and Giordano 2009, Asghar, Witkiewicz et al. 2015).

[0004] Учитывая центральную роль CDK4/6 в регуляции клеточного цикла, нарушение которой является отличительным признаком злокачественного новообразования (Hanahan and Weinberg 2011), при онкологическом заболевании часто наблюдается нарушение регуляции пути CDK4/6, такое как (эпи)генетическая инактивация p16INK4A, эндогенного ингибитора CDK4/6, и амплификация/сверхэкспрессия CDK4/6, а также белков циклина D (Lapenna and Giordano 2009, Malumbres and Barbacid 2009, Asghar, Witkiewicz et al. 2015, O'Leary, Finn et al. 2016). CDK4/6 интенсивно исследовали в качестве потенциальных

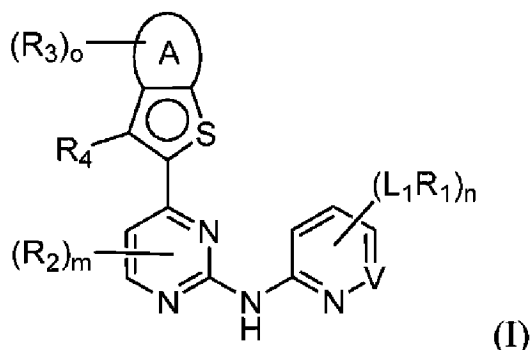
терапевтических мишеней для лечения онкологических заболеваний, и недавнее одобрение селективных ингибиторов CDK4/6, а именно палбоциклиба (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, 2017 г.), рибоциклиба (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, 2017 г.) и абемациклиба (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, 2018 г.) в комбинации с препаратами эндокринной терапии для лечения положительного по наличию гормональных рецепторов (HR), отрицательного по наличию рецепторов эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) метастатического рака молочной железы дополнительно подтвердило это положение.

[0005] Болезни центральной нервной системы (ЦНС), такие как глиобластома (GBM) и метастазы в головной мозг, являются сложными злокачественными новообразованиями с острыми неудовлетворенными потребностями в лечении. GBM является наиболее распространенным и агрессивным первичным злокачественным новообразованием головного мозга у взрослых с общей 5-летней выживаемостью менее 6% (Ostrom, Gittleman et al. 2016). Крупномасштабные геномные исследования показали, что путь циклин D–CDK4/6-RB1 меняется в большинстве глиом и представляет собой один из наиболее нарушенных путей (Cancer Genome Atlas Research 2008, Brennan, Verhaak et al. 2013), позволяя предположить, что CDK4/6 могут быть хорошими мишенями в случае GBM. С другой стороны, метастазы в головной мозг по оценкам могут возникать у 20% всех пациентов с онкологическими заболеваниями, но для них по-прежнему отсутствуют эффективные способы лечения (Achrol, Rennert et al. 2019). Интересно, что геномные исследования также идентифицировали путь CDK в качестве одного из трех наиболее измененных и клинически значимых генетических изменений в метастазах в головной мозг (Brastianos, Carter et al. 2015, Valiente, Ahluwalia et al. 2018). Однако несмотря на положительные доклинические данные, поддерживающие использование CDK4/6 в качестве мишеней для лечения GBM (Yin, Li et al. 2018, Bronner, Merrick et al. 2019), и первые данные о проникновении абемациклиба в головной мозг у пациентов (Patnaik, Rosen et al. 2016, Sahebjam, Rhun et al. 2016), клинические испытания ингибиторов CDK4/6 для клинического применения в лечении GBM или метастазов в головной мозг находятся на ранних стадиях или закончились неудачей (Anders, Rhun et al. 2019, Nguyen, Searle et al. 2019, Sahebjam, Le Rhun et al. 2019), вероятно из-за их неспособности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (de Gooijer, Zhang et al. 2015, Parrish, Pokorny et al. 2015, Raub, Wishart et al. 2015).

[0006] Необходимы дополнительные низкомолекулярные ингибиторы CDK4/6.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Изобретение относится к соединениям формулы I:



или их фармацевтически приемлемой соли, где

кольцо А представляет собой 5–7-членный гетероарил;

V = CL₁R₁ или N

n равно 1, или 2, или 3;

m равно 1 или 2;

o равно 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый L₁ независимо представляет собой связь, O, NR или C₁–C₆ алкилен, где R представляет собой H или C₁–C₆ алкил;

каждый R₁ независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR^a, –SR^a, –NR^cR^d, –NR^aR^c, –C(O)R^b, –OC(O)R^b, –C(O)OR^b, –C(O)NR^cR^d, –S(O)R^b, –S(O)₂NR^cR^d, –S(O)(=NR^b)R^b, –SF₅, –P(O)R^bR^b, –P(O)(OR^b)(OR^b), –B(OR^c)(OR^d) или –S(O)₂R^b;

каждый R₂ независимо представляет собой H, D, галоген, C₁–C₈ алкоксид, C₁–C₈ алкил, галогеналкил или CN, и

каждый R₃ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, –OH, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, C₀–C₁ алк-арил, C₀–C₁ алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR^a, –OR^b, SR^b, –NR^cR^d, –NR^aR^c, –C(O)R^b, –OC(O)R^b, –C(O)OR^b, –C(O)NR^cR^d, –S(O)R^b, –S(O)₂NR^cR^d, –S(O)(=NR^b)R^b, –SF₅, –P(O)R^bR^b, –P(O)(OR^b)(OR^b), –B(OR^d)(OR^c) или –S(O)₂R^b;

каждый R^a независимо представляет собой H, D, –C(O)R^b, –C(O)OR^c, –C(O)NR^cR^d, –C(=NR^b)NR^bR^c, –C(=NOR^b)NR^bR^c, –C(=NCN)NR^bR^c, –P(OR^c)₂, –P(O)R^cR^b, –P(O)OR^cOR^b, –S(O)R^b, –S(O)NR^cR^d, –S(O)₂R^b, –S(O)₂NR^cR^d, SiR^b₃, –C₁–C₁₀ алкил, –C₂–C₁₀ алкенил, –C₂–C₁₀ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или

гетероциклоалкенил;

каждый R^b независимо представляет собой H, D, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый R^c или R^d независимо представляет собой H, D, $-C_1-C_{10}$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-OC_1-C_6$ алкил, $-O$ -циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

или R^c и R^d вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

каждый R_4 независимо представляет собой H, D, галоген, C_1-C_8 алкоксид или C_1-C_8 алкил, галогеналкил и CN.

[0008] Stereoisomers of compounds of formula I and their pharmaceutical salts and solvates are also provided, described and included in this document. Described are methods of application of compounds of formula I, as well as pharmaceutical compositions, containing compounds of formula I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0009] Disclosure of the essence of the invention can be evaluated to a greater extent, referring to the following description, including the following definitions and examples. Defined elements of the described compositions and methods, presented in the context of separate aspects, can also be presented in combination in one aspect. Alternatively, defined elements of the described compositions and methods, presented for brevity in the context of one aspect, can also be presented separately or in any subcombination.

[0010] In many places of the present document, substituents of compounds of the present invention are indicated by groups or ranges. In a special way, it is understood that the present invention includes all separate subcombinations of elements of such groups and ranges. For example, in a special way, it is understood that the term « C_1-C_6 alkyl» separately designates methyl, ethyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl and C_6 alkyl. « C_0 alkyl» refers to covalent bond.

[0011] In addition, it is assumed that the compounds according to the present invention are stable. The term «stable» refers to a compound, which is sufficiently stable, so that the separation from the reaction mixture is suitable for

использования степенью чистоты и, предпочтительно, приготовление в виде эффективного терапевтического агента.

[0012] Дополнительно следует понимать, что определенные элементы настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте разных вариантов осуществления, также могут быть использованы в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой приемлемой подкомбинации.

[0013] Термин «алкил», при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C₁–C₁₂»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C₁–C₆») в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C₁ алкил), этил (Et, C₂ алкил), н-пропил (C₃ алкил), изопропил (C₃ алкил), бутил (C₄ алкил), изобутил (C₄ алкил), втор-бутил (C₄ алкил), трет-бутил (C₄ алкил), пентил (C₅ алкил), изопентил (C₅ алкил), трет-пентил (C₅ алкил), гексил (C₆ алкил), изогексил (C₆ алкил) и т. п. Алкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где алкильная группа является замещенной, алкильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из –OH, –CN, amino, галоген, C₁–C₆ алкила, C₁–C₆ алкокси, C₁–C₆ галогеналкила и C₁–C₆ галогеналкокси. Дополнительные заместители включают –C(O)NH(C₁–C₆ алкил), –C(O)N(C₁–C₆ алкил)₂, –OC(O)NH(C₁–C₆ алкил), –OC(O)N(C₁–C₆ алкил)₂, –S(O)₂NH(C₁–C₆ алкил) и –S(O)₂N(C₁–C₆ алкил)₂.

[0014] Термин «гало» или галоген означает хлор, фтор, бром или йод.

[0015] Термин «циклоалкил», при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя, относится к циклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («C₃–C₁₀»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C₃–C₆»). Циклоалкильные группы согласно настоящему изобретению включают моноциклические группы, а также полициклические группы, такие как бициклические и трициклические группы. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая циклоалкильная группа, циклические группы могут иметь один общий атом (т. е. являются спироциклическими). В других вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая циклоалкильная группа, циклические группы имеют два общих атома. Примеры циклоалкильных групп, включают, например, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклопропилметил (C₄), циклопентил (C₅), циклогексил (C₆), 1-метилциклопропил (C₄), 2-

метилциклопентил (C_4), адамантанил (C_{10}), спиро[3.3]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил и т. п. Циклоалкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где циклоалкильная группа является замещенной, циклоалкильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, amino, галоген, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. Дополнительные заместители включают $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0016] Термин «гетероциклоалкил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к любой из трех-десятичленных моноциклических или бициклических насыщенных кольцевых структур, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильные группы согласно настоящему изобретению включают моноциклические группы, а также полициклические, такие как бициклические и трициклические, группы. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкильная группа, циклические группы могут иметь один общий атом (т. е., являются спироциклическими). В других вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкильная группа, циклические группы имеют два общих атома. Термин « $-C_3-C_6$ гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от трех до шести кольцевых атомов углерода. Термин « $-C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от трех до 10 кольцевых атомов. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или кольцевому атому углерода таким образом, что результат представляет собой стабильную структуру. Примеры приемлемых гетероциклоалкильных групп включают, без ограничений, азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, оксепанил, диоксепанил, азоканил, диазоканил, оксоканил, диоксоканил, азаспиро[2.2]пентанил, оксазаспиро[3.3]гептанил, оксаспиро[3.3]гептанил, диоксапиро[3.3]гептанил и т. п. Гетероциклоалкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где гетероциклоалкильная группа является замещенной, гетероциклоалкильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, amino, галоген, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6

галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. Дополнительные заместители включают – $C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0017] Термин «гетероциклоалкенил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к любой из трех–десятичленных моноциклических или бициклических частично насыщенных кольцевых структур, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S.

Гетероциклоалкенильные группы согласно настоящему изобретению включают моноциклические группы, а также полициклические, такие как бициклические и трициклические, группы. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкенильная группа, циклические группы могут иметь один общий атом (т. е., являются спироциклическими). В других вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкенильная группа, циклические группы имеют два общих атома. Термин «– C_3-C_6 гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкенильной группе, содержащей от трех до шести атомов углерода. Термин «– C_3-C_{10} гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкенильной группе, содержащей от трех до десяти кольцевых атомов.

Гетероциклоалкенильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или кольцевому атому углерода таким образом, что результат представляет собой стабильную структуру. Гетероциклоалкенильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где гетероциклоалкенильная группа является замещенной, гетероциклоалкенильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из –OH, –CN, amino, галоген, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. Дополнительные заместители включают $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0018] Термин «гетероарил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, включая атомы углерода, а также максимум пять гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов. Термин «– C_5-C_{10} гетероарил» относится к гетероарильной группе, содержащей от пяти до десяти кольцевых атомов. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил,

пиразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил и т. п. Гетероарильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где гетероарильная группа является замещенной, гетероарильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, amino, галоген, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкила и $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкокси. Дополнительные заместители включают $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$.

[0019] Термин «арил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к моно- или бициклической ароматической углеродной кольцевой структуре. Арильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают, без ограничений, фенил, нафтил и т. п. Арильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где арильная группа является замещенной, арильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, amino, галоген, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкила и $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкокси. Дополнительные заместители включают $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$.

[0020] При использовании в настоящем документе диапазона атомов углерода, например, $\text{C}_1\text{--C}_6$, включаются все диапазоны, а также отдельные количества атомов углерода, например, « C_{1-3} » включает C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-3} , C_1 , C_2 и C_3 . Термин « C_{1-6} алк» относится к алифатическому линкеру, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{--CH}_2-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Термин « $-\text{C}_0$ алк-» относится к связи.

[0021] Термин « $\text{C}_0\text{--C}_6$ алк» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к алифатическому линкеру, имеющему 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Термин « $-\text{C}_1$ алк-», например, относится к $-\text{CH}_2-$. Термин « $-\text{C}_0$ алк-» относится к связи.

[0022] В настоящем документе каждый $-\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил, $-\text{C}_1\text{--C}_{10}$ алкил, $-\text{C}_2\text{--C}_6$ алкенил, $-\text{C}_2\text{--C}_{10}$ алкенил, $-\text{C}_2\text{--C}_6$ алкинил, $-\text{C}_2\text{--C}_{10}$ алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил и гетероциклоалкил могут быть необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, amino, галоген, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкила и $\text{C}_1\text{--C}_6$ галогеналкокси.

Дополнительные заместители включают $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0023] В настоящем документе термин «алкокси» относится к $-O$ -алкильной группе. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т. п.

[0024] В настоящем документе термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной OH .

[0025] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). В отсутствие особых указаний предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры.

Соединения настоящего изобретения, которые содержат атомы углерода с асимметричными заместителями, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Геометрические изомеры олефинов, двойных связей $C=N$ и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Описаны геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или разделенных изомерных форм.

[0026] Соединения настоящего изобретения могут также включать таутомерные формы. Рассматриваются все таутомерные формы.

[0027] В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения могут существовать в виде вращательных таутомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения существуют в виде смесей вращательных изомеров в любой пропорции. В других вариантах осуществления соединения настоящего изобретения существуют в виде конкретных вращательных изомеров, по существу свободных от других вращательных изомеров.

[0028] Соединения изобретения также могут включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных продуктах и конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

[0029] В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения и их соли являются по существу выделенными. Термин «по существу выделенный» означает, что соединение является по меньшей мере частично или по существу отделенным от

среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением изобретения. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% масс. соединения изобретения или его солей. Способы выделения соединений и их солей являются стандартными для данной области.

[0030] Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. В настоящем документе «фармацевтически приемлемыми солями» называют производные описанных соединений, где исходное соединение модифицируют путем преобразования имеющейся кислотной или щелочной функциональной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, без ограничений, неорганические или органические кислые соли основных остатков, такие как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают в себя стандартные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, стандартными химическими способами. По существу такие соли можно получить в результате реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси этих двух веществ; по существу предпочтительна неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Список приемлемых солей приведен в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

[0031] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в пределах обоснованного медицинского мнения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы либо осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска.

[0032] Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» обозначает нетоксичное, биологически переносимое и иным образом биологически приемлемое для введения субъекту вещество, такое как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом применяемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

[0033] Термин «сольват» относится к физической связи соединения формулы I с одной или более молекулами растворителя.

[0034] «Субъект» включает в себя людей. В настоящем документе термины «человек», «пациент» и «субъект» применяют как взаимозаменяемые.

[0035] «Излечение» или «лечение» какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (т. е. прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «лечение» относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть нераспознаваем для субъекта. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

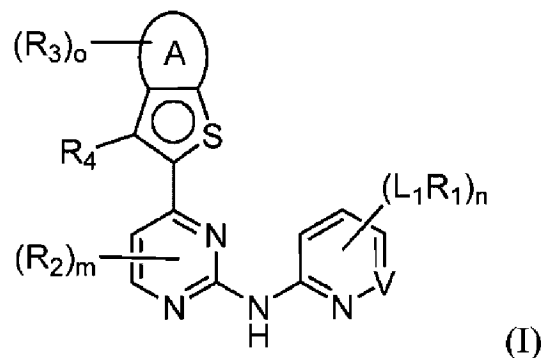
[0036] Термины «соединения настоящего изобретения» и эквивалентные выражения предназначены для охвата соединений формулы I, как описано в настоящем документе, а также их подродов, экспрессия которых включает стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) соединений формулы I, а также фармацевтически приемлемых солей, где это позволяет контекст.

[0037] Используемый в настоящем документе термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов у одного или более атомов, которые входят в состав такого соединения, превышающие естественное содержание. Например, «изотопный вариант» соединения может быть помечен радиометкой, т. е. содержать один или более радиоактивных изотопов, или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) и т. п. Следует понимать, что в соединении, в котором производится такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, любой атом водорода может представлять собой $^2\text{H/D}$, любой атом углерода может

представлять собой ^{13}C или любой атом азота может представлять собой ^{15}N , и присутствие и размещение таких атомов может быть определено в пределах квалификации в данной области.

[0038] Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения своих атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомерами, энантиомерами и атропоизомерами. Соединения настоящего изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (*R*)- или (*S*)-изомеров в каждом асимметричном центре или их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя все стереоизомеры и их смеси (рацемические или другие). Если в структуре существует один хиральный центр, но для этого центра не показана конкретная стереохимия, то оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров, описываются этой структурой. Если в структуре существует более одного хирального центра, но для центров не показана конкретная стереохимия, то все энантиомеры и диастереомеры, по отдельности или в виде смеси, описываются этой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

[0039] Изобретение относится к соединениям формулы I:



или их фармацевтически приемлемой соли, или сольвату, или N-оксиду;

кольцо A представляет собой 5–7-членный гетероарил;

V = CL_1R_1 или N

n равно 1, или 2, или 3;

m равно 1 или 2;

o равно 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый L_1 независимо представляет собой связь, O, NR или $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкилен, где R

представляет собой H или C₁–C₆ алкил;

каждый R₁ независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR^a, –SR^a, –NR^cR^d, –NR^aR^c, –C(O)R^b, –OC(O)R^b, –C(O)OR^b, –C(O)NR^cR^d, –S(O)R^b, –S(O)₂NR^cR^d, –S(O)(=NR^b)R^b, –SF₅, –P(O)R^bR^b, –P(O)(OR^b)(OR^b), –B(OR^c)(OR^d) или –S(O)₂R^b;

каждый R₂ независимо представляет собой H, D, галоген, C₁–C₈ алкоксид, C₁–C₈ алкил, галогеналкил или CN, и

каждый R₃ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, –OH, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, C₀–C₁ алк-арил, C₀–C₁ алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR^a, –OR^b, SR^b, –NR^cR^d, –NR^aR^c, –C(O)R^b, –OC(O)R^b, –C(O)OR^b, –C(O)NR^cR^d, –S(O)R^b, –S(O)₂NR^cR^d, –S(O)(=NR^b)R^b, –SF₅, –P(O)R^bR^b, –P(O)(OR^b)(OR^b), –B(OR^d)(OR^c) или –S(O)₂R^b;

каждый R^a независимо представляет собой H, D, –C(O)R^b, –C(O)OR^c, –C(O)NR^cR^d, –C(=NR^b)NR^bR^c, –C(=NOR^b)NR^bR^c, –C(=NCN)NR^bR^c, –P(OR^c)₂, –P(O)R^cR^b, –P(O)OR^cOR^b, –S(O)R^b, –S(O)NR^cR^d, –S(O)₂R^b, –S(O)₂NR^cR^d, SiR₃, –C₁–C₁₀ алкил, –C₂–C₁₀ алкенил, –C₂–C₁₀ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый R^b независимо представляет собой H, D, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый R^c или R^d независимо представляет собой H, D, –C₁–C₁₀ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, –OC₁–C₆ алкил, –O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

или R^c и R^d вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

каждый R₄ независимо представляет собой H, D, галоген, C₁–C₈ алкоксид или C₁–C₈ алкил, галогеналкил и CN.

[0040] В некоторых вариантах осуществления кольцо А в формуле (I) представляет собой 5–7-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил. В других вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-членный гетероарил.

[0041] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-членный

гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N. В некоторых вариантах осуществления 5-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N, представляет собой имидазол. В других вариантах осуществления кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N. В других вариантах осуществления 6-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере два атома N, представляет собой пиримидин или пиридазин.

[0042] В некоторых вариантах осуществления V в формуле (I) представляет собой N или CL_1R_1 . В некоторых вариантах осуществления V представляет собой N. В других вариантах осуществления V представляет собой CL_1R_1 .

[0043] В некоторых вариантах осуществления n в формуле (I) равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В других вариантах осуществления n равно 2. В других дополнительных вариантах осуществления n равно 3.

[0044] В некоторых вариантах осуществления m в формуле (I) равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В других вариантах осуществления m равно 2.

[0045] В некоторых вариантах осуществления o в формуле (I) равно 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления o равно 1. В некоторых вариантах осуществления o равно 2. В других вариантах осуществления o равно 3. В других вариантах осуществления o равно 4. В других дополнительных вариантах осуществления o равно 5.

[0046] В некоторых вариантах осуществления каждый L^1 в формуле I независимо представляет собой связь, O, NR или C_1-C_6 алкилен, где R представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой NR. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1-C_6 алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[0047] В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 независимо представляет собой H, D, галоген, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^c)(OR^d)$ или $-S(O)_2R^b$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой D. В некоторых вариантах

осуществления R_1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой NO_2 . В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^b$, $-\text{SF}_5$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^b$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^b)$, $-\text{B}(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и т. п.

[0048] В других вариантах осуществления R_1 представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиперазин. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой 7-членный гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой спироконденсированную группу. В других дополнительных вариантах осуществления R_1 представляет собой дизаспирогептан.

[0049] В некоторых вариантах осуществления каждый R_2 в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген, C_1-C_8 алкоксид, C_1-C_8 алкил, галогеналкил или $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой D. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой фтор. В других дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой C_1-C_8 алкоксид. В других дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой C_1-C_8 алкил. В других дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой галогеналкил. В других дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой $-\text{CN}$.

[0050] В некоторых вариантах осуществления каждый R_3 в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкенил, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкинил, C_0-C_1 алк-арил, C_0-C_1 алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, $-\text{OR}^a$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^b$, $-\text{SF}_5$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^b$,

$-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ или $-S(O)_2R^b$.

[0051] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна функциональная группа R_3 будет непосредственно связана с остальной частью соединения формулы (I) посредством атома углерода. В особенно предпочтительных аспектах этих вариантов осуществления каждый R_3 , связанный через атом углерода, независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, C_0-C_1 алк-арил, C_0-C_1 алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, $-OR^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ или $-S(O)_2R^b$.

[0052] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна функциональная группа R_3 будет непосредственно связана с остальной частью соединения формулы (I) посредством атома азота. В особенно предпочтительных аспектах этих вариантов осуществления каждый R_3 , связанный через атом азота, независимо представляет собой H, D, оксо, $-OH$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, C_0-C_1 алк-арил, C_0-C_1 алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, $-OR^a$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-S(O)_2NR^cR^d$ или $-S(O)_2R^b$.

[0053] В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R_3 связывается с атомом азота, и R_3 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NO_2 . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-C_2-C_6$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-C_2-C_6$ алкинил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой C_0-C_1 алк-арил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой C_0-C_1 алк-гетероарил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероциклоалкенил. В других дополнительных вариантах осуществления R_3 представляет собой OR^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-$

$P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$, $-S(O)_2R^b$ и т. п. В некоторых аспектах по меньшей мере один R_3 представляет собой гидроксилалкил. В других аспектах R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, например, изопропил. В других аспектах R_3 представляет собой оксо. В других аспектах R_3 представляет собой оксо, связанный с атомом азота. В некоторых аспектах R_3 представляет собой OR^b .

[0054] В некоторых вариантах осуществления каждый R^a в формуле I независимо представляет собой H, D, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3 , $-C_1-C_{10}$ алкил, $-C_2-C_{10}$ алкенил, $-C_2-C_{10}$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-C(O)R^b$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-C(O)OR^c$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-C(=NR^b)NR^bR^c$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-C(=NOR^b)NR^bR^c$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-C(=NCN)NR^bR^c$.

[0055] В других вариантах осуществления R^a представляет собой $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3 и т. п. В других дополнительных вариантах осуществления каждый R^a представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкил, $-C_2-C_{10}$ алкенил, $-C_2-C_{10}$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и т. п.

[0056] В некоторых вариантах осуществления каждый R^b в формуле I независимо представляет собой H, D, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-OC_1-C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-C_2-C_6$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-C_2-C_6$ алкинил. В других вариантах осуществления R^b представляет собой арил. В других вариантах осуществления R^b представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления R^b представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления R^b представляет собой гетероарил. В других вариантах осуществления R^b представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах

осуществления R^b представляет собой гетероциклоалкенил.

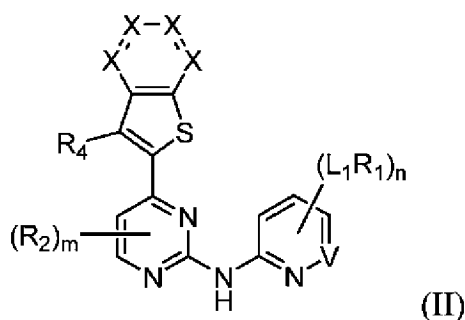
[0057] В некоторых вариантах осуществления каждый R^c или R^d в формуле I независимо представляет собой H, D, $-OC_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой $-C_2-C_6$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой $-C_2-C_6$ алкинил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой $-OC_1-C_6$ алкил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой $-O$ -циклоалкил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой арил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой гетероарил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления R^c или R^d представляет собой гетероциклоалкенил.

[0058] В других дополнительных вариантах осуществления R^c и R^d , вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную, или моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкенильную группу. В других дополнительных вариантах осуществления R^c и R^d образуют моноциклический гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления R^c и R^d образуют полициклический гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления R^c и R^d образуют моноциклическую гетероциклоалкенильную группу. В других дополнительных вариантах осуществления R^c и R^d образуют полициклическую гетероциклоалкенильную группу.

[0059] В некоторых вариантах осуществления каждый R_4 в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген, C_1-C_8 алкоксид или C_1-C_8 алкил, галогеналкил и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой $-C_1-C_8$ алкоксид. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой $-C_1-C_8$ алкил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой галогеналкил. В других вариантах осуществления R_4 представляет собой $-CN$.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой сольваты. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой N-оксиды соединений формулы (I).

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы II

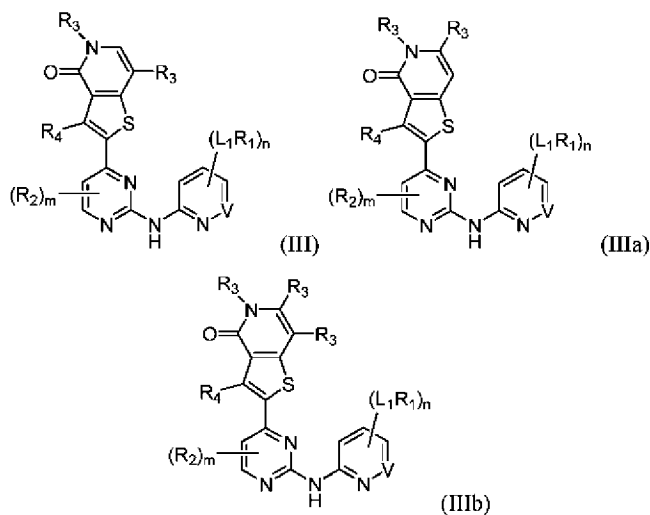


или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и при этом каждый R₄, R₃, (R₂)_m, V и (L₁R₁)_n определен по отношению к формуле (I).

[0062] В некоторых вариантах осуществления каждый X в формуле II представляет собой N. В других вариантах осуществления один X в формуле II представляет собой N-оксид, и три X в формуле II представляют собой CR₃. В других вариантах осуществления один X в формуле II представляет собой N, и три X в формуле II представляют собой CR₃. В других дополнительных вариантах осуществления два X в формуле II представляют собой N, и два X в формуле II представляют собой CR₃. В других дополнительных вариантах осуществления три X в формуле II представляют собой N, и один X в формуле II представляет собой CR₃.

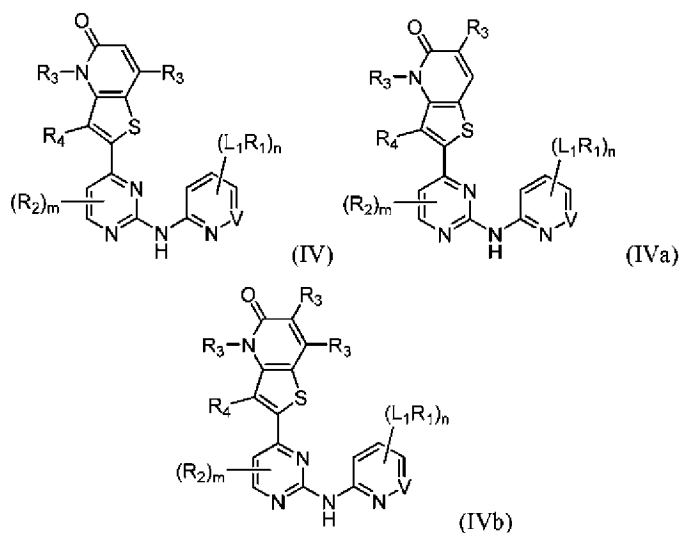
[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы III



или их фармацевтически приемлемой солью, где

где каждый R_4 , R_3 , $(R_2)_m$, V и $(L_1R_1)_n$ определен по отношению к формуле (I).

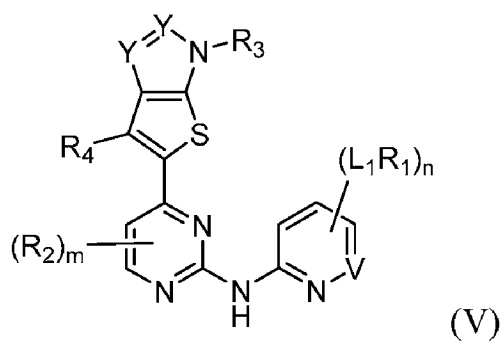
[0064] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы IV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

где каждый R_4 , R_3 , $(R_2)_m$, V и $(L_1R_1)_n$ определен по отношению к формуле (I).

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы V



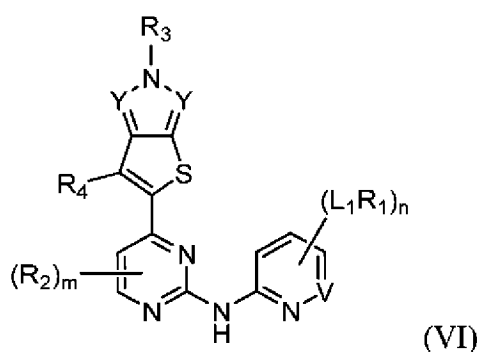
или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый Y независимо представляет собой N или CR₃ и по меньшей мере один Y представляет собой N; и

где каждый R₄, R₃, (R₂)_m, V и (L₁R₁)_n определен по отношению к формуле (I).

[0066] В некоторых вариантах осуществления каждый Y в формуле V представляет собой N. В других вариантах осуществления один Y в формуле V представляет собой N, а другой Y в формуле V представляет собой CR₃. В других дополнительных вариантах осуществления каждый Y в формуле V представляет собой CR₃.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы VI



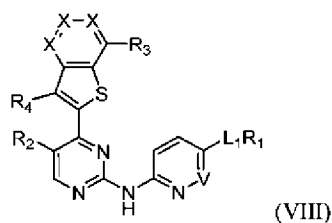
или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый Y независимо представляет собой N или CR₃ и по меньшей мере один Y представляет собой N; и

где каждый R₄, R₃, (R₂)_m, V и (L₁R₁)_n определен по отношению к формуле (I).

[0068] В некоторых вариантах осуществления каждый Y в формуле VI представляет собой N. В других вариантах осуществления один Y в формуле VI представляет собой N, а другой Y в формуле VI представляет собой CR₃. В других дополнительных вариантах осуществления каждый Y в формуле VI представляет собой CR₃.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы VIII



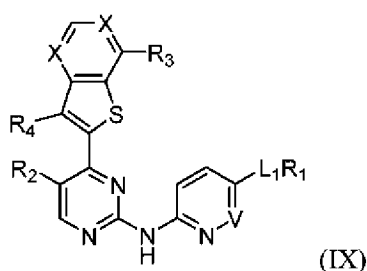
или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и при этом каждый R₄, R₃, R₂, V и L₁R₁

определен по отношению к формуле (I).

[0070] В некоторых вариантах осуществления каждый X в формуле VIII представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один X в формуле VIII представляет собой N-оксид, и два X в формуле VIII представляют собой CR₃. В других вариантах осуществления один X в формуле VIII представляет собой N, и два X в формуле VIII представляют собой CR₃. В других вариантах осуществления два X в формуле VIII представляют собой N, и один X в формуле VIII представляет собой CR₃.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы IX

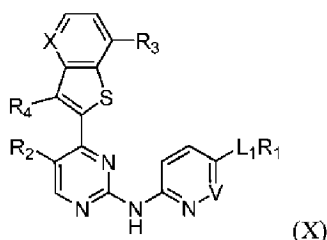


или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и при этом каждый R₄, R₃, R₂, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

[0072] В некоторых вариантах осуществления каждый X в формуле IX представляет собой N. В других вариантах осуществления один X в формуле IX представляет собой N-оксид, и один X в формуле IX представляет собой CR₃. В других дополнительных вариантах осуществления один X в формуле IX представляет собой N, и один X в формуле IX представляет собой CR₃.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы X



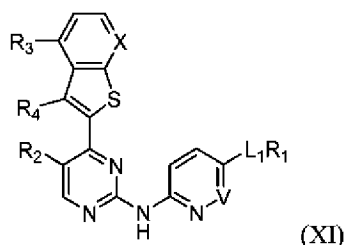
или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и при этом каждый R₄, R₃, R₂, V и L₁R₁

определен по отношению к формуле (I).

[0074] В некоторых вариантах осуществления X в формуле X представляет собой N. В других вариантах осуществления X в формуле X представляет собой N-оксид.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XI

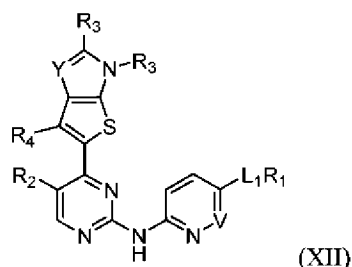


или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и при этом каждый R₄, R₃, R₂, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

[0076] В некоторых вариантах осуществления X в формуле XI представляет собой N. В других вариантах осуществления X в формуле XI представляет собой N-оксид.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XII

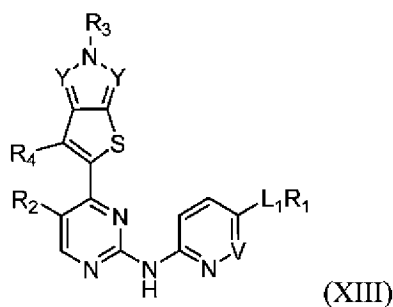


или их фармацевтически приемлемой солью, где

Y представляет собой N или CHR₃; и при этом каждый R₄, R₃, R₂, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

[0078] В некоторых вариантах осуществления Y в формуле XII представляет собой N. В других вариантах осуществления Y в формуле XII представляет собой CHR₃.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XIII

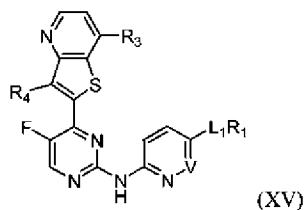


или их фармацевтически приемлемой солью, где

Y представляет собой N или CHR₃; и при этом каждый R₄, R₃, R₂, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

[0080] В некоторых вариантах осуществления каждый Y в формуле XIII представляет собой N. В других вариантах осуществления один Y в формуле XIII представляет собой N, а другой Y в формуле XIII представляет собой CR₃. В других дополнительных вариантах осуществления каждый Y в формуле XIII представляет собой CR₃.

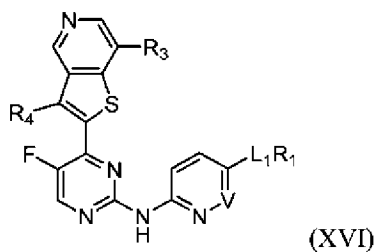
[0081] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R₄, R₃, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

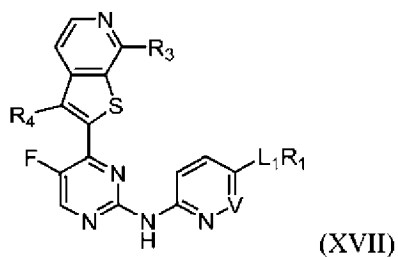
[0082] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XVI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R₄, R₃, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

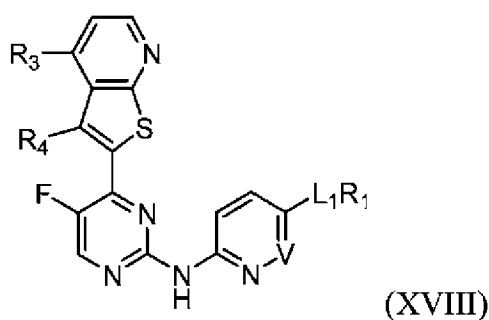
[0083] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XVII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

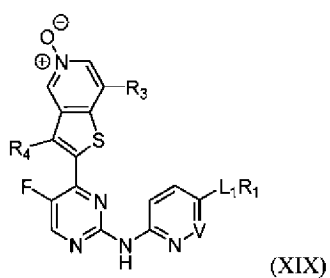
[0084] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XVIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

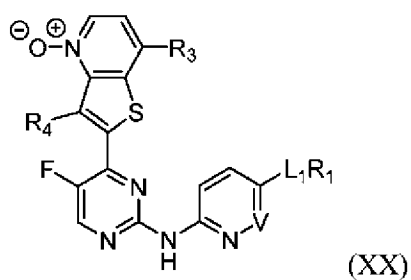
[0085] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XIX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

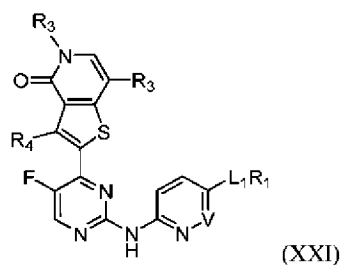
[0086] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R₄, R₃, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

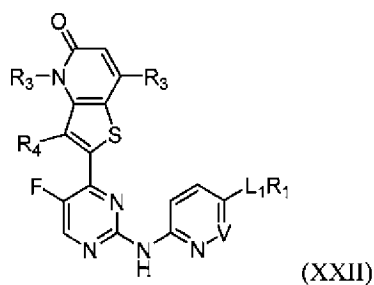
[0087] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R₄, R₃, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

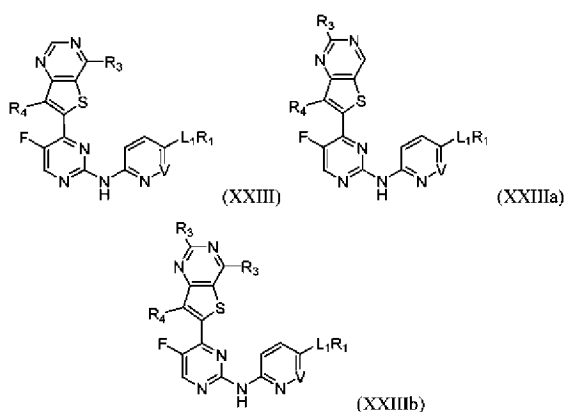
[0088] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R₄, R₃, V и L₁R₁ определен по отношению к формуле (I).

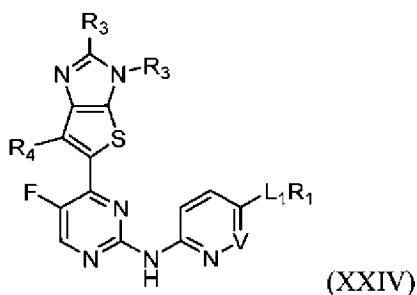
[0089] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

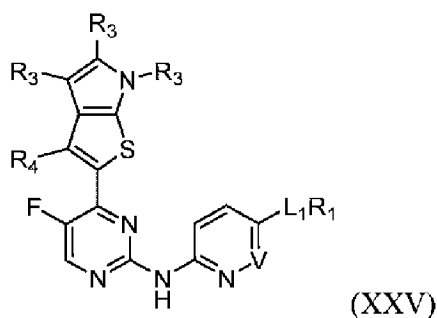
[0090] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXIV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

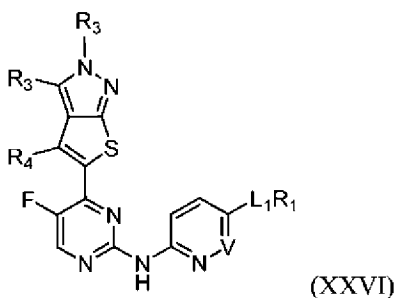
[0091] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

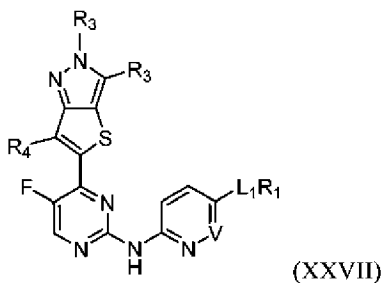
[0092] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXVI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

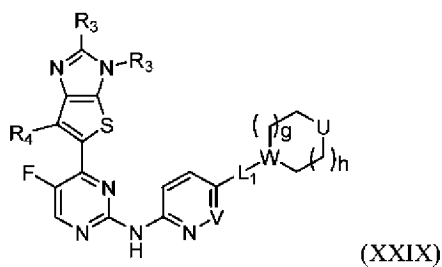
[0093] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXVII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R_4 , R_3 , V и L_1R_1 определен по отношению к формуле (I).

[0094] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXIX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N ;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O ;

R_{10} представляет собой H , галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[0095] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXIX представляет собой

СН. В других вариантах осуществления W формулы XXIX представляет собой N.

[0096] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXIX представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXIX представляет собой O.

[0097] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXIX представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXIX представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXIX представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXIX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXIX представляет собой C_{1-6} алкоксид.

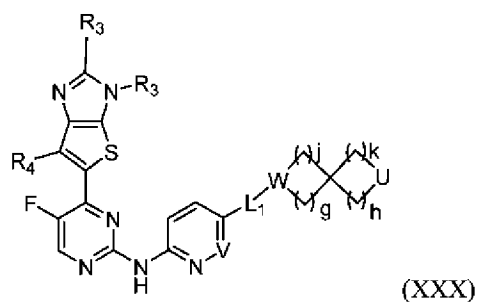
[0098] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[0099] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXIX представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXIX представляет собой NCH_2CH_3 .

[00100] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXIX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXIX равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXIX равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXIX равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXIX равно 3.

[00101] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXIX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXIX равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXIX равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXIX равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXIX равно 3.

[00102] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00103] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXX представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XXX представляет собой N.

[00104] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXX представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXX представляет собой O.

[00105] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXX представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXX представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXX представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXX представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00106] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один

R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00107] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXX представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXX представляет собой NCH_2CH_3 .

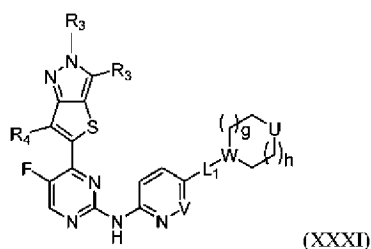
[00108] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXX равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXX равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXX равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXX равно 3.

[00109] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXX равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXX равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXX равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXX равно 3.

[00110] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXX равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXX равно 1. В других вариантах осуществления j в формуле XXX равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XXX равно 3.

[00111] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXX равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXX равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XXX равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XXX равно 3.

[00112] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00113] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXI представляет собой СН. В других вариантах осуществления W формулы XXXI представляет собой N.

[00114] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXI представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXI представляет собой O.

[00115] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXI представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXI представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXI представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00116] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

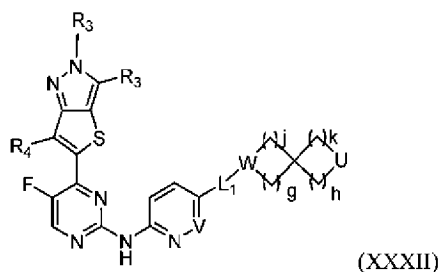
[00117] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXI представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXI представляет собой NCH_2CH_3 .

[00118] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXI равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXI равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXI равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXI равно 3.

[00119] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXI равно 0, 1, 2 или 3. В

некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXI равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXI равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXI равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXI равно 3.

[00120] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g , h , j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00121] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XXXII представляет собой N.

[00122] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXII представляет собой O.

[00123] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00125] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXII представляет собой NCH_2CH_3 .

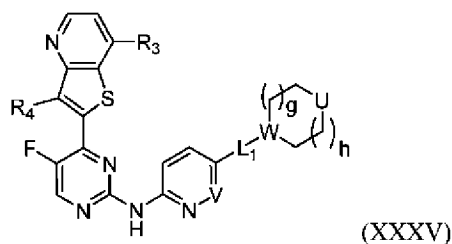
[00126] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXII равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXII равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXII равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXII равно 3.

[00127] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXII равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXII равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXII равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXII равно 3.

[00128] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXII равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXII равно 1. В других вариантах осуществления j в формуле XXXII равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XXXII равно 3.

[00129] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXII равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXII равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XXXII равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XXXII равно 3.

[00130] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой СН или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00131] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXV представляет собой СН. В других вариантах осуществления W формулы XXXV представляет собой N.

[00132] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXV представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXV представляет собой O.

[00133] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXV представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXV представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXV представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXV представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

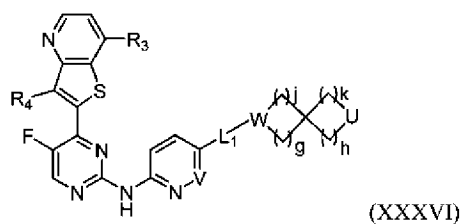
[00135] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXV представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXV представляет собой NCH_2CH_3 .

[00136] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXV равно 0, 1, 2 или 3. В

некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXV равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXV равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXV равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXV равно 3.

[00137] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXV равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXV равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXV равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXV равно 3.

[00138] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXVI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g , h , j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00139] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXVI представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XXXVI представляет собой N.

[00140] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXVI представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXVI представляет собой O.

[00141] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVI представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVI представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVI представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXVI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00143] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXVI представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXVI представляет собой NCH_2CH_3 .

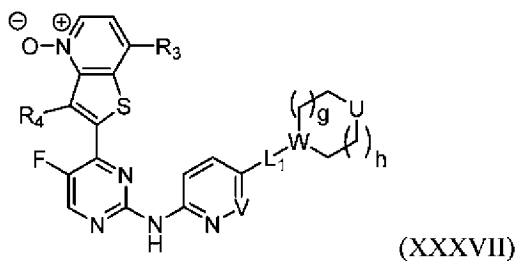
[00144] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVI равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVI равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXVI равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXVI равно 3.

[00145] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVI равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVI равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXVI равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXVI равно 3.

[00146] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXVI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXVI равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXVI равно 1. В других вариантах осуществления j в формуле XXXVI равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XXXVI равно 3.

[00147] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXVI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXVI равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXVI равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XXXVI равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XXXVI равно 3.

[00148] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXVII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00149] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXVII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XXXVII представляет собой N.

[00150] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXVII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXVII представляет собой O.

[00151] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00152] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В

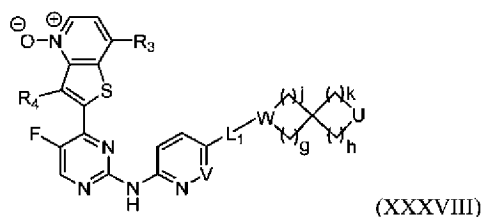
других вариантах осуществления, если U формулы XXXVII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00153] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXVII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXVII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00154] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVII равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVII равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXVII равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXVII равно 3.

[00155] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVII равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVII равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXVII равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXVII равно 3.

[00156] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXVIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00157] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXVIII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XXXVIII представляет собой N.

[00158] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXVIII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXVIII представляет собой O.

[00159] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVIII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVIII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVIII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXVIII представляет собой C_{1-6} алкоксид. **[00160]** В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00161] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXVIII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXVIII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00162] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXVIII равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXVIII равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXVIII равно 3.

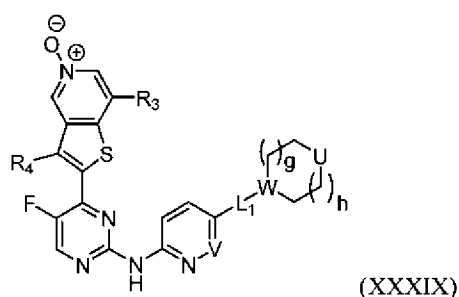
[00163] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXVIII равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXVIII равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXVIII равно 3.

[00164] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXVIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXVIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XXXVIII равно 1. В других вариантах

осуществления j в формуле XXXVIII равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XXXVIII равно 3.

[00165] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXVIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXVIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XXXVIII равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XXXVIII равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XXXVIII равно 3.

[00166] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXXIX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00167] В некоторых вариантах осуществления W формулы XXXIX представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XXXIX представляет собой N.

[00168] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XXXIX представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XXXIX представляет собой O.

[00169] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXIX представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXIX представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXIX представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XXXIX представляет собой

метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XXXIX представляет собой C_{1-6} алкоксид.

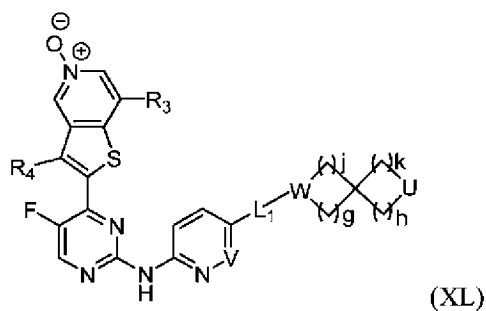
[00170] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XXXIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00171] В некоторых вариантах осуществления U формулы XXXIX представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XXXIX представляет собой NCH_2CH_3 .

[00172] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXIX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXIX равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XXXIX равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XXXIX равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XXXIX равно 3.

[00173] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXIX равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXIX равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XXXIX равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XXXIX равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XXXIX равно 3.

[00174] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XL



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N ;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00175] В некоторых вариантах осуществления W формулы XL представляет собой СН. В других вариантах осуществления W формулы XL представляет собой N.

[00176] В некоторых вариантах осуществления U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XL представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XL представляет собой O.

[00177] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XL представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XL представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XL представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XL представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XL представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XL представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00178] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XL представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00179] В некоторых вариантах осуществления U формулы XL представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XL представляет собой NCH_2CH_3 .

[00180] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XL равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XL равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XL равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XL равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XL равно 3.

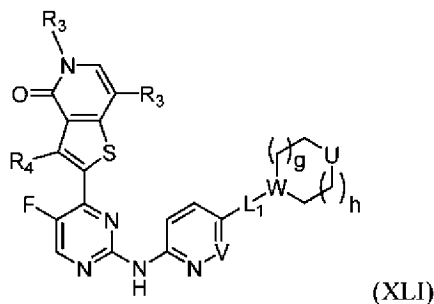
[00181] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XL равно 0, 1, 2 или 3. В

некоторых вариантах осуществления h в формуле XL равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XL равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XL равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XL равно 3.

[00182] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XL равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XL равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XL равно 1. В других вариантах осуществления j в формуле XL равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XL равно 3.

[00183] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XL равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XL равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XL равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XL равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XL равно 3.

[00184] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00185] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLI представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLI представляет собой N.

[00186] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLI представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLI представляет собой O.

[00187] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLI представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLI представляет собой C_{1-6} алкил. В других

вариантах осуществления R_{10} формулы XLI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLI представляет собой C_{1-6} алкоксид.

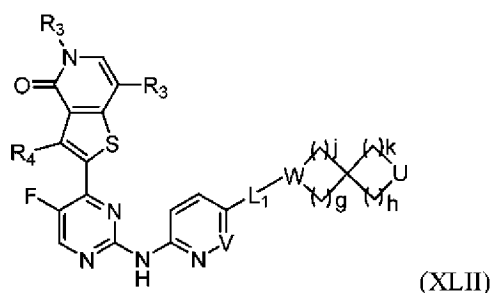
[00188] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00189] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLI представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLI представляет собой NCH_2CH_3 .

[00190] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLI равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLI равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XLI равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XLI равно 3.

[00191] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLI равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLI равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XLI равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XLI равно 3.

[00192] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N ;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O ;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g , h , j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00193] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLII представляет собой CH . В других вариантах осуществления W формулы XLII представляет собой N .

[00194] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLII представляет собой O .

[00195] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLII представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00196] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00197] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00198] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLII равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLII равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XLII равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XLII равно 3.

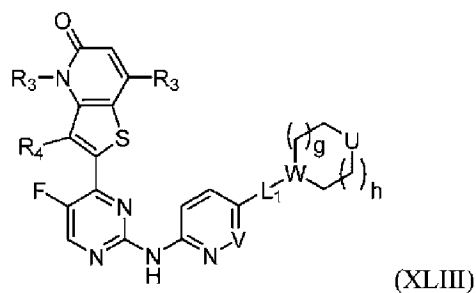
[00199] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLII равно 0. В некоторых вариантах

осуществления h в формуле XLII равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XLII равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XLII равно 3.

[00200] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XLII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XLII равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XLII равно 1. В других вариантах осуществления j в формуле XLII равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XLII равно 3.

[00201] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XLII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XLII равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XLII равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XLII равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XLII равно 3.

[00202] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00203] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLIII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLIII представляет собой N.

[00204] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLIII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLIII представляет собой O.

[00205] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLIII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIII представляет собой C_{1-6} алкил. В

других вариантах осуществления R_{10} формулы XLIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

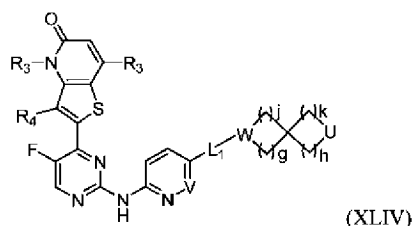
[00206] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00207] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLIII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLIII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00208] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLIII равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XLIII равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XLIII равно 3.

[00209] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLIII равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XLIII равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XLIII равно 3.

[00210] В других вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLIV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00211] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLIV представляет собой СН. В других вариантах осуществления W формулы XLIV представляет собой N.

[00212] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLIV представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLIV представляет собой O.

[00213] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIV представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLIV представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIV представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLIV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIV представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLIV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00215] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLIV представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLIV представляет собой NCH_2CH_3 .

[00216] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLIV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XLIV равно 0. В некоторых вариантах

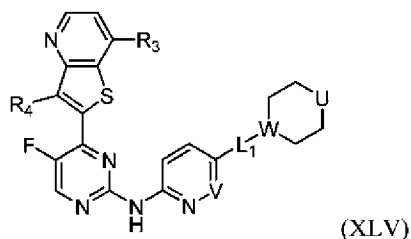
осуществления g в формуле XLIV равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XLIV равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XLIV равно 3.

[00217] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLIV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLIV равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XLIV равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XLIV равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XLIV равно 3.

[00218] В некоторых вариантах осуществления j в формуле XLIV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XLIV равно 0. В некоторых вариантах осуществления j в формуле XLIV равно 1. В других вариантах осуществления j в формуле XLIV равно 2. В других вариантах осуществления j в формуле XLIV равно 3.

[00219] В некоторых вариантах осуществления k в формуле XLIV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XLIV равно 0. В некоторых вариантах осуществления k в формуле XLIV равно 1. В других вариантах осуществления k в формуле XLIV равно 2. В других вариантах осуществления k в формуле XLIV равно 3.

[00220] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00221] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLV представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLV представляет собой N.

[00222] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLV представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLV представляет собой O.

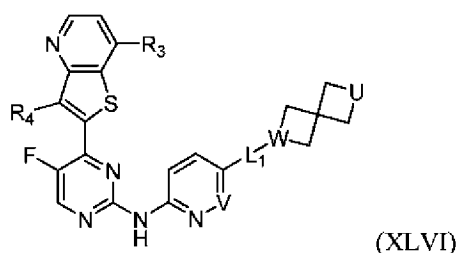
[00223] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой галоген. В

других вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00224] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00225] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLV представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLV представляет собой NCH_2CH_3 .

[00226] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLVI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00227] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLVI представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLVI представляет собой N.

[00228] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLVI представляет собой NR_{10} . В

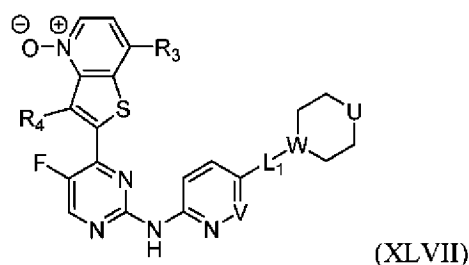
других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLVI представляет собой O.

[00229] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVI представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLVI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVI представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLVI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLV представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLVI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00231] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLVI представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLVI представляет собой NCH_2CH_3 .

[00232] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLVII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00233] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLVII представляет собой СН. В других вариантах осуществления W формулы XLVII представляет собой N.

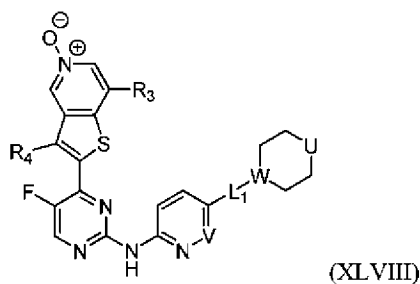
[00234] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLVII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLVII представляет собой O.

[00235] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLVII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLVII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLVII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00237] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLVII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLVII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00238] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLVIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00239] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLVIII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLVIII представляет собой N.

[00240] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLVIII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLVIII представляет собой O.

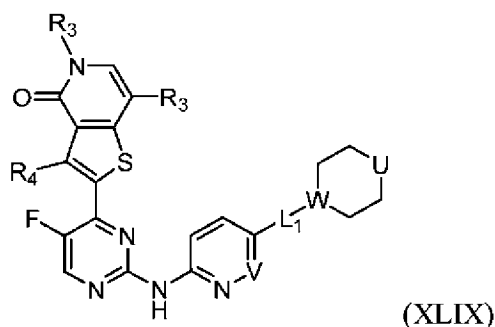
[00241] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVIII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLVIII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVIII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLVIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLVIII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00242] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U

формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLVIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00243] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLVIII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLVIII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00244] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XLIX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00245] В некоторых вариантах осуществления W формулы XLIX представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLIX представляет собой N.

[00246] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы XLIX представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XLIX представляет собой O.

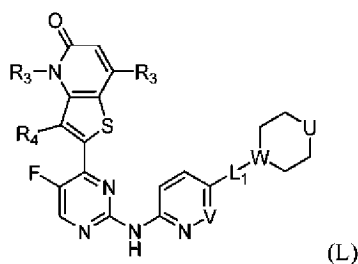
[00247] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIX представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLIX представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIX представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы XLIX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы XLIX представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00248] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет

собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XLIX представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00249] В некоторых вариантах осуществления U формулы XLIX представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы XLIX представляет собой NCH_2CH_3 .

[00250] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы L



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00251] В некоторых вариантах осуществления W формулы L представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы XLIX представляет собой N.

[00252] В некоторых вариантах осуществления U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы L представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы L представляет собой O.

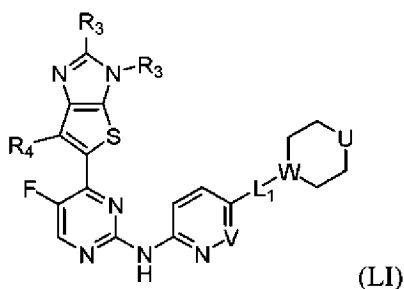
[00253] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы L представляет собой H. В

некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы L представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы L представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы L представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы L представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы L представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00254] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы L представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00255] В некоторых вариантах осуществления U формулы L представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы L представляет собой NCH_2CH_3 .

[00256] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00257] В некоторых вариантах осуществления W формулы LI представляет собой CH. В

других вариантах осуществления W формулы LI представляет собой N.

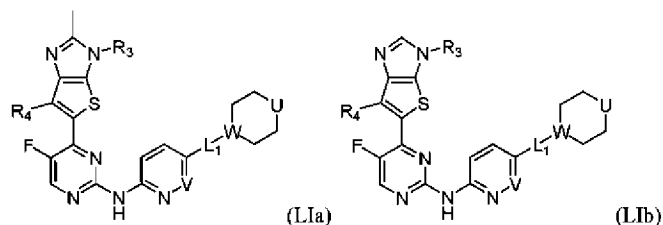
[00258] В некоторых вариантах осуществления U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы LI представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы LI представляет собой O.

[00259] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LI представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LI представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LI представляет собой C_{1-6} алкоксид.

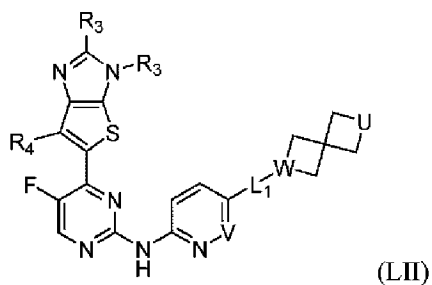
[00260] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы LI представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00261] В некоторых вариантах осуществления U формулы LI представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы LI представляет собой NCH_2CH_3 .

[00262] Следующие варианты являются особенно предпочтительными



[00263] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LIИ



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00264] В некоторых вариантах осуществления W формулы LII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы LII представляет собой N.

[00265] В некоторых вариантах осуществления U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы LII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы LII представляет собой O.

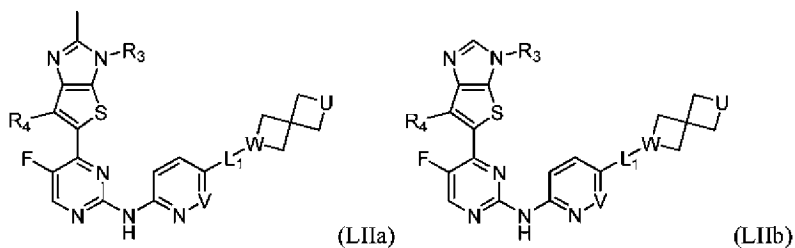
[00266] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00267] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы LII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

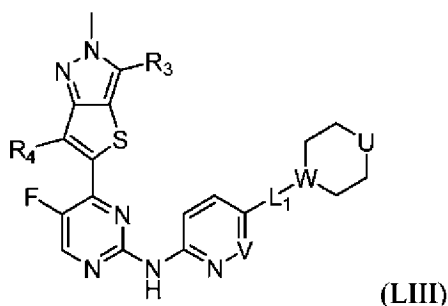
[00268] В некоторых вариантах осуществления U формулы LII представляет собой

NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы LII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00269] Следующие варианты являются особенно предпочтительными



[00270] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $\text{C}(\text{R}_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00271] В некоторых вариантах осуществления W формулы LIII представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы LIII представляет собой N.

[00272] В некоторых вариантах осуществления U формулы LIII представляет собой $\text{C}(\text{R}_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы LIII представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы LIII представляет собой O.

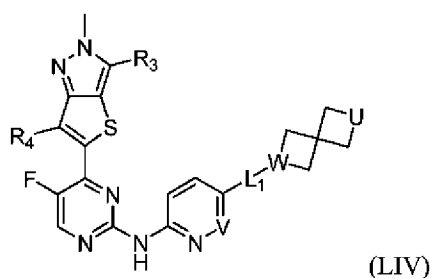
[00273] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIII представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LIII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIII представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00274] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $\text{C}(\text{R}_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $\text{C}(\text{R}_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В

некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы LIII представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00275] В некоторых вариантах осуществления U формулы LIII представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы LIII представляет собой NCH_2CH_3 .

[00276] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LIV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00277] В некоторых вариантах осуществления W формулы LIV представляет собой CH. В других вариантах осуществления W формулы LIV представляет собой N.

[00278] В некоторых вариантах осуществления U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$. В других вариантах осуществления U формулы LIV представляет собой NR_{10} . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы LIV представляет собой O.

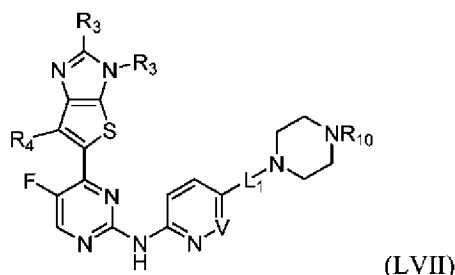
[00279] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIV представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LIV представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIV представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LIV представляет собой метил или этил. В

некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIV представляет собой C_{1-6} алкоксид.

[00280] В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой метил, и один R_{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой галоген, и один R_{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, каждый R_{10} представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы LIV представляет собой $C(R_{10})_2$, один R_{10} представляет собой фтор, и один R_{10} представляет собой водород.

[00281] В некоторых вариантах осуществления U формулы LIV представляет собой NCH_3 . В других вариантах осуществления U формулы LIV представляет собой NCH_2CH_3 .

[00282] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LVII



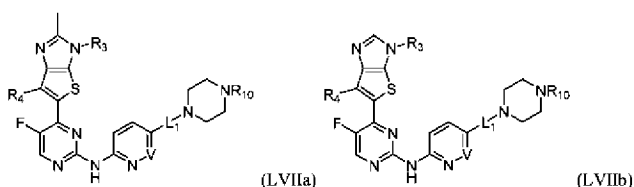
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

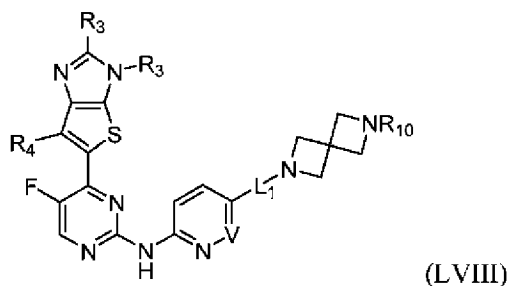
каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00283] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LVII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LVII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LVII представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LVII представляет собой этил.

[00284] Особенно предпочтительные соединения представляют собой



[00285] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LVIII



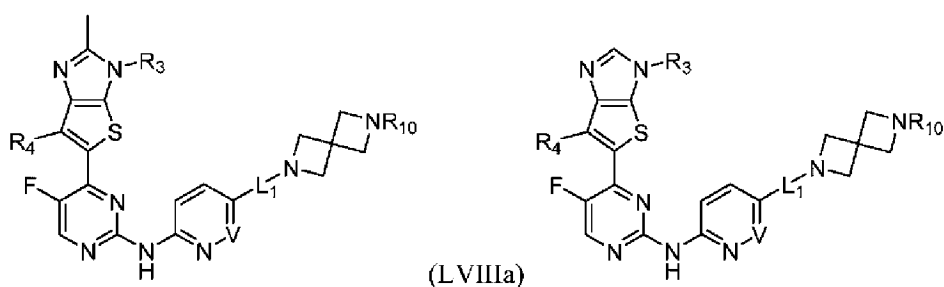
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

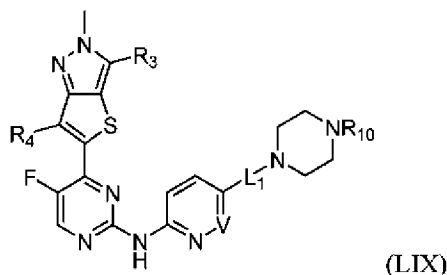
[00286] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LVIII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LVIII представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LVIII представляет собой этил.

[00287] Особенно предпочтительные соединения представляют собой



[00288]

(L.VIIIb). В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LIX



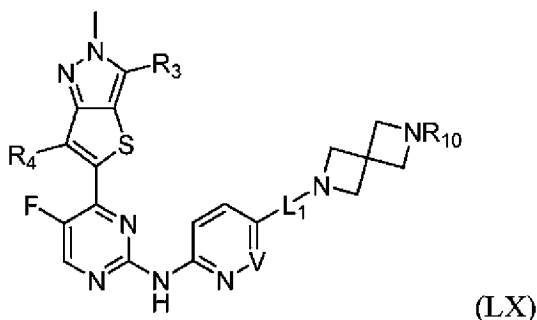
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид;
и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00289] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LIX представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LIX представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LIX представляет собой этил.

[00290] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LX



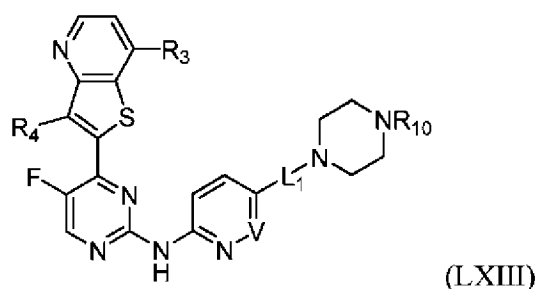
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00291] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LX представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LX представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LX представляет собой этил.

[00292] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LXIII



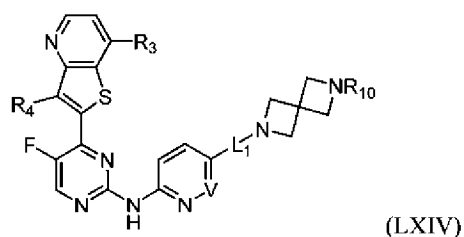
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00293] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXIII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXIII представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXIII представляет собой этил.

[00294] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LXIV



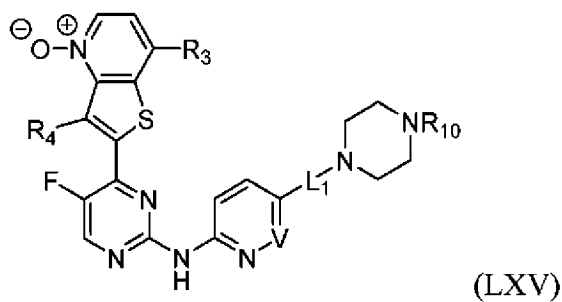
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00295] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXIV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXIV представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXIV представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXIV представляет собой этил.

[00296] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LXV



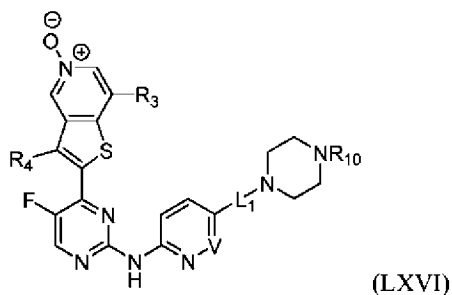
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00297] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXV представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXV представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXV представляет собой этил.

[00298] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LXVI



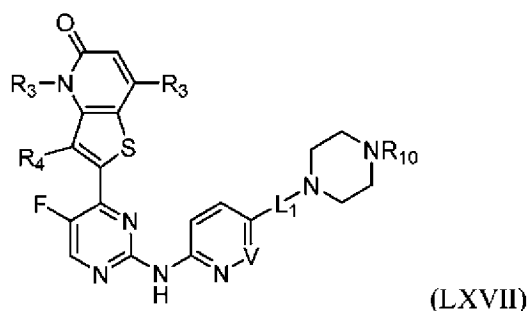
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00299] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXVI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXVI представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXVI представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXVI представляет собой этил.

[00300] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы LXVII



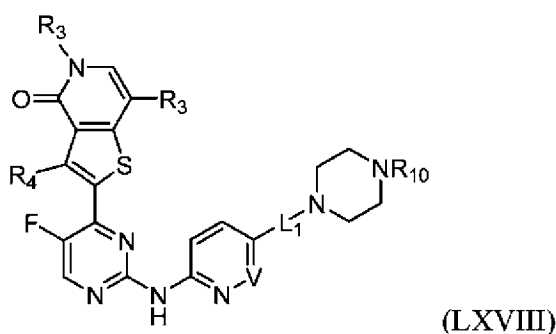
или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00301] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXVII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXVII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXVII представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXVII представляет собой этил.

[00302] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы с



или их фармацевтически приемлемой солью, где

R_{10} представляет собой H, галоген (предпочтительно фтор), C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид; и

каждый R_4 , R_3 , V и L_1 определен по отношению к формуле (I).

[00303] В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{10} формулы LXVIII представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXVIII представляет собой метил. В других вариантах осуществления R_{10} формулы LXVIII представляет собой этил.

[00304] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой:

4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-циклобутил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-циклобутил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-циклобутил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-циклопентил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол;

2-[2-[2-[[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-

илтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

4-(3-хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-(5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-[5-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-5-фтор-*N*-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(4-циклопентил-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-5-фтор-*N*-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(4-оксидо-7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин;

2-[5-фтор-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено [3,2-*c*]пиридин-4-он;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

6-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-(5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин;

(4-этилпиперазин-1-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-

5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(6-этил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(6-этил-3,6-диазабцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

6-(2-((5-(6-этил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-он;

2-(2-((5-(6-этил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он;

или их фармацевтически приемлемую соль.

[00305] В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой:

N-[5-[[4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

1-[[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метил]-N,N-диметилпирролидин-3-карбоксамид;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-пиридин-2-илпиримидин-2-амин;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-[5-(1-метил-1,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(4-этил-6,6-дифтор-1,4-дiazepan-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-октадейтеро-4-(тридейтерометил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N-[5-(5,5-дифтор-7-метил-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил]-4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

(6-этил-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон;

N-[5-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]пиридин-2-ил]-4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-[5-(6-этил-3,6-diaзабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

1-[6-[[4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-4-метилпиперазин-2-он;

2-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-diazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-((3aS,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(5-этил-2,5-diaзабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-(метил-d3)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(1,4-diaзабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метил-5-(метил-d3)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-

изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-

изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-

изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(2-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

7-изопропил-5-метил-2-(2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

7-изопропил-5-метил-2-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

4-(6-((5-фтор-4-(7-изопропил-3,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-1-метилпиперидин 1-оксид;

5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-6-метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-циклопропил-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

2-(5-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

1-(5-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-он;

1-(5-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-ол;

N-(5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-(2-метоксипропан-2-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

4-(1,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

N-(5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин;

5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

трет-бутил 3-(2-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[2,3-d]пиридазин-7-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5Н)-он;

5-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-N,N,6-триметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-2-амин;

N-(5-(2-этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-[1-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

3-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-1,4-диметилпиперазин-2-он;

((8aS)-6-(6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил))амино)пиридин-3-ил)-2-метилгексагидропирроло[1,2-a]пиразин-3(4Н)-он;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-изопропил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-

ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-[7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

2-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил;

5-фтор-N-[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-4-(3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-c]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

5-фтор-N-[5-[1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 1);

5-фтор-N-[5-[1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 2);

4-(3-изопропил-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-метокси-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-6-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

N-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

5-хлор-4-(3-изопропил-6-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метилтиено[3,2-c]пиридин-5-оксид;

или их фармацевтически приемлемую соль.

[00306] Будет очевидно, что соединения формулы I, включая все подроды, описанные в настоящем документе, могут иметь множество стереогенных центров. В результате имеется множество стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) соединений формулы I (и подродов, описанных в настоящем документе). Настоящее изобретение предусматривает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения формулы I (и подродов, описанных в настоящем документе), а также смесей указанных стереоизомеров.

[00307] Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений формулы I (включая все подроды, описанные в настоящем документе) также входят в объем настоящего изобретения.

[00308] Изотопические варианты соединений формулы I (включая все подроды, описанные в настоящем документе) также рассматриваются в настоящем описании.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00309] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

[00310] Рассматриваемые фармацевтические композиции, как правило, готовят для получения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата либо производного. При необходимости фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор, и различные органические растворители, усилители проницаемости, сольбилизаторы и адъюванты.

[00311] Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости одно или более соединений согласно настоящему изобретению и другой(-ие) агент(-ы) могут быть смешаны с препаратом, или оба компонента могут быть составлены в отдельные препараты для применения в комбинации отдельно или одновременно.

[00312] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами выше, и включающем их), масс./масс., масс./об. или об./об.

[00313] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений согласно изобретению составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%,

7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами выше, и включающем их), масс./масс., масс./об. или об./об.

[00314] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10% масс./масс., масс./об. или об./об.

[00315] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9%, масс./масс., масс./об. или об./об.

[00316] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или составляет менее 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г,

7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или количество в диапазоне, заданном двумя значениями выше и включающем их).

[00317] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или количество в диапазоне, заданном двумя значениями выше и включающем их).

[00318] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне 0,0001–10 г, 0,0005–9 г, 0,001–8 г, 0,005–7 г, 0,01–6 г, 0,05–5 г, 0,1–4 г, 0,5–4 г или 1–3 г.

[00319] Соединения согласно настоящему изобретению эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примеры дозировок, которые могут быть использованы, представляют дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Типичная дозировка составляет от 10 до 30 мг в сутки. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, и предпочтений и опыта лечащего врача.

[00320] Фармацевтическая композиция изобретения, как правило, содержит активный ингредиент (т. е., соединение изобретения) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая, без ограничений, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

[00321] Ниже описаны не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

[00322] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение по изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения.

[00323] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) эффективное количество соединения по изобретению; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

[00324] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для перорального употребления. Фармацевтические композиции изобретения, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждый из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента в виде порошка или в гранулах, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармакологии, но все способы включают этап приведения активного ингредиента в контакт с носителем, который представляет собой один или более необходимых ингредиентов. По существу, композиции получают посредством непрерывного и равномерного примешивания активного ингредиента к жидким носителям, или мелкодисперсным твердым носителям, или обоим типам носителей и последующего (при необходимости) формования продукта с получением желательной композиции. Например, таблетка может быть приготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента, находящегося в свободнотекучей форме, такой как порошок или гранулы, и необязательно перемешанного с эксципиентом, включая, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получать путем формования в приемлемой машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

[00325] Настоящее изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтической области в качестве средства моделирования длительного хранения для определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, содержащие лактозу, могут быть выполнены безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть приготовлена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы рецептур. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничений, герметично запечатанную фольгу, пластик или т. п., контейнеры с единичной дозой, блистерную упаковку и контурную упаковку.

[00326] Активный ингредиент может быть скомбинирован в однородной смеси с фармацевтической несущей средой в соответствии с обычными техниками приготовления фармацевтических составов. Носитель можно применять в самом широком разнообразии форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. При получении композиций для пероральной дозированной формы любую из обычных фармацевтических сред можно использовать в качестве таких носителей, как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как, суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или в случае пероральных твердых препаратов могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, в случае твердых пероральных препаратов подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости на таблетки можно наносить покрытие с применением стандартных водных или безводных методик.

[00327] К связующим веществам, приемлемым для применения в фармацевтических

композициях и дозированных формах, без ограничений, относятся кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природная и синтетическая камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксилметилцеллюлоза, натрий-карбоксилметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

[00328] К примерам наполнителей, приемлемых для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, без ограничений, относятся тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстраты, каолин, маннит, кремниевая кислота, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[00329] Вещества для улучшения распадаемости таблеток можно использовать в композициях изобретения для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество вещества для улучшения распадаемости таблеток может приводить к получению таблеток, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для обеспечения распадаемости и, таким образом, может изменять скорость и степень высвобождения активного ингредиента(-ов) из дозированной формы. Таким образом, для образования дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе, следует использовать достаточное количество вещества для улучшения распадаемости таблеток, которое не является ни слишком малым, ни слишком большими, следовательно, не оказывает негативного влияния на высвобождение активного(-ых) ингредиента(-ов). Применяемое количество вещества для улучшения распадаемости таблеток может изменяться в зависимости от типа состава и маршрута введения и может быть хорошо известно рядовым специалистам в данной области. В фармацевтической композиции может быть использовано от примерно 0,5 до примерно 15 процентов по массе вещества для улучшения распадаемости таблеток или от примерно 1 до примерно 5 процентов по массе вещества для улучшения распадаемости таблеток. К веществам для улучшения распадаемости таблеток, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, без ограничений, относятся агар-агар, альгиновая кислота, карбонат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, натрий-кроскармеллоза, кросповидон, полакрилин калия, натриевую соль гликолята крахмала, картофельный или тапиоковый

крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

[00330] К смазывающим веществам, которые можно применять для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, без ограничений, относятся стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее вещество необязательно может быть добавлено в количестве менее чем примерно 1 процент по массе фармацевтической композиции.

[00331] Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красящим веществом или красителями, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[00332] Таблетки могут не иметь покрытия или на них известными методами может быть нанесено покрытие, замедляющее распадаемость и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, и при этом активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, парафиновым маслом или оливковым маслом.

[00333] Поверхностно-активное вещество, которое можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, включает, без ограничений, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Таким образом, можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно использовать смесь липофильных поверхностно-активных веществ или можно использовать смесь по меньшей мере одного

гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

[00334] Приемлемое гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение HLB по меньшей мере 10, в то время как приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение HLB, равное или менее чем примерно 10. Эмпирический параметр, используемый для определения относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляет собой гидрофильно-липофильный баланс (значение «HLB»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

[00335] Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются такие соединения, которые имеют значение HLB более чем примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применима. Аналогичным образом, липофильные (т. е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB, равное или составляющее менее чем примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является просто общим правилом, обычно используемым для получения состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[00336] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Приемлемые ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докюзат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и диацетилизованной винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинизированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[00337] В пределах вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают в себя, в качестве примера, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докюзат натрия; ациллактаты; сложные эфиры

моно- и диацетилированной винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[00338] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, сложных эфиров лактиловых жирных кислот, стеароил-2-лактата, стеароиллактата, сукцинилированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты моно/диглицеридов, эфиров лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов и их солей и смеси.

[00339] Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; простые эфиры полиоксиалкилена и алкила, такие как простые эфиры полиэтиленгликоля и алкила; алкилфенолы полиоксиалкилена, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксиалкилена, алкилфенола и жирной кислоты, такие как моноэфиры жирных кислот с полиэтиленгликолем и диэфиры жирных кислот с полиэтиленгликолем; сложные эфиры полиэтиленгликоля, глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиглицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиоксиалкилена, сорбитана и жирной кислоты, такие как сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты; гидрофильные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, производные и их аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена; и их смеси; сложный эфир полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты и продукты гидрофильной переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритритол или сахарид.

[00340] Другие гидрофильно-неионогенные поверхностно-активные вещества включают,

без ограничения, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилалаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлат глицериды, ПЭГ-8 капрат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерол, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитана лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд нонилфенолов ПЭГ 10–100, ряд октилфенолов ПЭГ 15–100 и полуксамеры.

[00341] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры ацетилированного глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры жирных кислот и низшего спирта; сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты; сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты; сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; простые эфиры полиэтиленгликоля и алкила; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; маслорастворимые витамины / производные витаминов; и их смеси. В пределах этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирной кислоты, сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[00342] В одном варианте осуществления композиция может содержать солюбилизатор

для обеспечения хорошей растворимости и/или растворения соединения настоящего изобретения и сведения к минимуму осаждения соединения настоящего изобретения. Это может быть особенно важно для композиций, не предназначенных для перорального применения, например, композиций для инъекций. Также солюбилизатор может быть добавлен для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в качестве стабильного или гомогенного раствора либо дисперсии.

[00343] Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднечисленную молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, такие как простой эфир ПЭГ тетрагидрофурфурилового спирта (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактam, n-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидон, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

[00344] Кроме того, могут быть использованы смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничений, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200–100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

[00345] Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет четких ограничений. Количество заданного солюбилизатора может быть ограничено

биологически приемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистами в данной области. В некоторых случаях может быть выгодно включать количества солубилизаторов, намного превышающие биологически приемлемые количества, например, для получения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солубилизатора удаляют перед обеспечением композиции субъекта с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, в случае наличия солубилизатор может иметь массовое соотношение 10%, 25%, 50%), 100% или до примерно 200% по массе из расчета на общую массу лекарственного средства и других эксципиентов. При необходимости также можно использовать очень небольшие количества солубилизатора, такие как 5%, 2%, 1%) или даже менее. Как правило, солубилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 100%, чаще всего от примерно 5% до примерно 25% по массе.

[00346] Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничений, агенты для снижения вязкости, противовспенивающие вещества, буферные вещества, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, тонизирующие вещества, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазочные средства и их смеси.

[00347] Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиэтил)аминометана (ТРИС) и т. п. Также приемлемыми являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота,

парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т. п.

Также могут быть использованы соли многоосновных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т. п.

Пример может включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[00348] Приемлемые кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Примеры приемлемых органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, металсульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочева кислоту и т. п.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[00349] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

[00350] Формы, в которых новые композиции настоящего изобретения могут быть включены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[00351] Водные растворы в солевом растворе также обычно применяют для инъекций. Также может быть использован этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно обеспечить, например, посредством применения веществ для создания оболочки, таких как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также посредством применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т. п.

[00352] Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения по настоящему изобретению в требуемое количество в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, как указано выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. По существу дисперсии получают посредством введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенные желаемые способы приготовления представляют собой методики вакуумной сушки и сублимационной сушки, в результате которых из предварительно стерилизованного фильтрацией раствора образуется порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный нужный ингредиент.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

[00353] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для трансдермальной доставки.

[00354] Композиции настоящего изобретения могут быть составлены в препараты в твердых, полужидких или жидких формах, подходящих для локального или местного введения, такие как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, суспензии, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, распылители, эмульсии, растворы солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (DMSO). Как правило, носители с более высокими плотностями способны обеспечивать область с длительным воздействием активных ингредиентов. Напротив, композиция раствора может

обеспечивать более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

[00355] Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелефазные носители либо эксципиенты, которые представляют собой соединения, обеспечивающие повышенное проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Существует множество этих улучшающих проникновение молекул, известных специалистам в области составов для местного применения.

[00356] Примеры таких носителей и эксципиентов включают, без ограничений, увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристан и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[00357] С другим взятым в качестве примера составом для применения в способах настоящего изобретения используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединения настоящего изобретения в контролируемых количествах с другим агентом или без него.

[00358] Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

[00359] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях либо их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать приемлемые фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. Композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно небулизировать путем использования инертных газов.

Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизирующего устройства, или же небулизирующее устройство может быть прикреплено к лицевой

маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением.

Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[00360] Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, подходящих для сублингвального, трансбуккального, ректального, внутрикостного, интраокулярного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Приготовление таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoblen, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw- Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

[00361] Введение соединений или фармацевтической композиции настоящего изобретения можно осуществлять любым способом, который позволяет доставлять соединения к месту действия. Эти способы включают в себя пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное введение (например, трансдермальное нанесение), ректальное введение, посредством местной доставки с помощью катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозно или интратекально.

[00362] Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, проходящего лечение, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, фармакокинетики соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократных или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг это количество составляет от примерно 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/сутки. В

некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях можно использовать более крупные дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, путем разделения таких больших доз на несколько небольших доз для введения в течение суток.

[00363] В некоторых вариантах осуществления композицию изобретения вводят в виде однократной дозы.

[00364] Как правило, такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути. Также возможно применение однократной дозы соединения по настоящему изобретению для лечения острого состояния.

[00365] В некоторых вариантах осуществления композицию изобретения вводят в виде нескольких доз. Дозирование может выполняться приблизительно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Дозирование может выполняться около одного раза в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению и другой агент вводят вместе от примерно одного раза в сутки до примерно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введение соединения по настоящему изобретению и агента продолжается менее примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введение продолжается более чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное дозирование достигается и сохраняется столько, сколько необходимо.

[00366] Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят постоянно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

[00367] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно вводить либо в виде одной, либо в виде нескольких доз любым из принятых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный пути, внутриартериальную инъекцию, внутривенно, внутривенно, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в качестве ингалятора.

[00368] Композиции по настоящему изобретению также могут быть доставлены

посредством устройства с пропиткой или с покрытием, такого как стент, например, цилиндрического полимера, вводимого в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать предотвращению или уменьшению интенсивности рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения по настоящему изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладких мышечных клеток в артериальной стенке, которые способствуют рестенозу. Соединение по настоящему изобретению можно вводить, например, посредством местной доставки из каркаса стента, из стента-трансплантата, из трансплантатов или из покрытия либо оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению смешивают с матрицей. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого применения, включают, например, полиэферы на основе лактона или сополиэферы, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэферы, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, поли(простой эфир-сложный эфир) сополимеры (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения по настоящему изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центрифугированием, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Эти соединения могут быть нанесены в растворителе, и растворителю может быть обеспечено выпаривание с образованием слоя соединения на стенке. В альтернативном варианте осуществления соединение может быть размещено в корпусе стента или трансплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединение диффундирует за пределы корпуса стента для вступления в контакт со стенкой артерии. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного с возможностью содержания таких микропор или микроканалов, в раствор соединения по настоящему изобретению в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален посредством дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других дополнительных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Может быть

использован ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по настоящему изобретению. Для такой цели можно использовать любую биологичную связь, такую как сложный эфир, амидные или ангидридные связи. Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно вводиться интраваскулярно из баллона применяемого в ангиопластике. Для уменьшения рестеноза также может проводиться экстрагируемое введение соединений через перикард или посредством адвентивного применения составов изобретения.

[00369] Различные устройства для стентирования, которые могут быть использованы в соответствии с описанием, описаны, например, в следующих документах, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[00370] Соединения по изобретению могут вводиться в дозировках. В данной области техники известно, что из-за вариабельности фармакокинетики соединения между разными субъектами необходимо индивидуализировать режим дозирования для оптимальной терапии. Дозирование соединения по настоящему изобретению можно получить посредством обычных экспериментов в свете настоящего описания.

[00371] Если соединение по настоящему изобретению вводят в композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение по изобретению, единичные дозы агента и соединения по изобретению можно соответствующим образом регулировать.

[00372] Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Фармацевтическая композиция может быть в единичных дозированных формах, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение в соответствии с изобретением в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

[00373] Типичные формы для парентерального введения включают растворы или

суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие дозированные формы могут быть надлежащим образом забуференными.

Способы применения

[00374] Способ обычно включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одной описанной в настоящем документе фармацевтической композиции. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести патологического состояния, способа введения и т. п., которое может быть легко определено рядовыми специалистами в данной области. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или нисходящей регуляции активности белка-мишени. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, требуемого режима дозирования, независимо от того, вводят ли соединение в комбинации с другими соединениями, временем введения, тканью, в которую оно вводится, и физической системой доставки, в которой оно переносится.

[00375] Используемый в настоящем документе термин «IC₅₀» обозначает полумаксимальную ингибирующую концентрацию ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель указывает на то, сколько конкретного ингибитора необходимо для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т. е., фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, это полумаксимальная (50%) ингибирующая концентрация (IC) вещества (50% IC или IC₅₀). IC₅₀ относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50% > максимального эффекта *in vivo*.

[00376] В некоторых вариантах осуществления изобретения в рассматриваемых способах используют ингибитор CDK со значением IC₅₀ примерно равным или меньшим, чем предварительно заданная величина, установленная в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK ингибирует CDK а со значением IC₅₀ около 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее,

180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ или менее (или со значением в диапазоне, определенном любыми двумя значениями выше, и включающем их).

[00377] В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK селективно ингибирует CDK со значением IC₅₀, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или в количество раз в диапазоне, определенном любыми двумя значениями выше, и включающем их), чем его значение IC₅₀ в отношении одной, двух или трех других CDK.

[00378] В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK селективно ингибирует CDK со значением IC₅₀, которое менее чем примерно 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или значения в диапазоне, определенном любыми двумя значениями выше, и включающем их); и указанное значение IC₅₀ по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или в количество раз в диапазоне, определенном любыми двумя значениями выше, и включающем их), чем его значение IC₅₀ в отношении одной, двух или трех других CDK.

[00379] Рассматриваемые способы подходят для лечения болезненного состояния, ассоциированного с CDK. Любое болезненное состояние, которое прямо или косвенно вызвано патологической активностью или уровнем экспрессии CDK, может представлять собой имеющееся в виду болезненное состояние.

[00380] Сообщалось о различных болезненных состояниях, ассоциированных с CDK. CDK вовлечены, например, в аутоиммунные заболевания, нейродегенерацию (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемию), воспалительные заболевания, вирусные инфекции и рак, такие как, например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, хронический лимфоидный лейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

[00381] Не имеющие ограничительного характера примеры таких состояний включают, без ограничений, акантому, ациноклеточную карциному, невриному слухового нерва, акральную-лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный дендритноклеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантиному, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-ассоциированные онкологические заболевания, СПИД-ассоциированную лимфому, альвеолярную мягкотканную саркому, амелобластическую фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному протока Беллини, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластому, злокачественные новообразования костной ткани, опухоль кости, глиому ствола головного мозга, злокачественное новообразование головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, злокачественное новообразование бронхов, бронхиолоальвеолярную карциному, бурую опухоль, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, злокачественное новообразование полового члена, карциному без выявленного первичного очага, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, астроцитому головного мозга, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое

миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, выбухающую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, злокачественную опухоль эндометрия, рак эндометрия матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстезионеробластому, семейство опухолей Юинга, семейство саркомы Юинга, саркому Юинга, внечерепную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак маточной трубы, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную стромальную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль, опухоль зародышевых клеток, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, гломусную опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, злокачественное новообразование головы и шеи, рак головы и шеи, злокачественное новообразование сердца, гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологическое злокачественное новообразование, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, лимфому Ходжкина, злокачественное новообразование: нижней части глотки, глиому гипоталамуса, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, опухоль из островковых клеток, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, меланому типа злокачественного лентиго, лейкоз, рак губы и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому

кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидная опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфома, лимфому из клеток мантийной зоны, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, герминогенную опухоль средостения, опухоль средостения, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью, метастатический уротелиальный рак, смешанную мюллеровскую опухоль, моноцитарный лейкоз, рак ротовой полости, муцинозную опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, множественную миелому, грибовидный микоз, грибовидный микоз, миелодисплазию, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, злокачественную опухоль носовой полости, рак носоглотки, рак носоглотки, новообразование, невриному, нейробластому, нейробластому, нейрофиброму, невриному, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, онкологическое заболевание глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, остеосаркому, рак яичника, рак яичника, эпителиальный рак яичника, герминогенную опухоль яичника, опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, параназальный рак придаточных пазух, рак парашитовидной железы, злокачественную опухоль полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, рак глотки, феохромоцитому, опухоль паренхимы эпифиза промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитому, плевропальмональную бластому, полиэмбриому, лимфому из предшественников Т-клеток, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичную гепатоцеллюлярную карциному, первичный рак печени, первичную злокачественную опухоль брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак дыхательных путей с участием гена NUT на 15-й хромосоме, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, шванноматоз, карциному слюнной железы,

вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли — Лейдига, опухоль полового канатика и стромы, синдром Сезари, перстневидноклеточную карциному, рак кожи, мелкокруглоклеточную опухоль с окрашиванием в синий цвет, мелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль спинного мозга, опухоль спинного мозга, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточный рак, рак желудка, поверхностно-распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностная эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текому, рак горла, карциному тимуса, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера-Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вартина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

[00382] В некоторых вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероза, воспалительного заболевания кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, сахарного диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной макулодистрофии, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши, рака яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

[00383] В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичника, рака матки или рака шейки матки.

[00384] В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкозов, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ) хронический миелогенный лейкоз

(ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МДС) или эпидермоидный рак.

[00385] Соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с медицинской терапией. Виды медицинской терапии включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (например, гамма-излучение, лучевую терапию нейтронными пучками, лучевую терапию пучками электронов, протонную терапию, брахитерапию, системные радиоактивные изотопы).

[00386] В других аспектах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами.

[00387] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

[00388] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

[00389] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

[00390] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения опосредованного CDK4 и опосредованного CDK6 заболевания у нуждающегося в этом пациента, включая введение указанному пациенту соединения формулы I, включая все подроды, описанные в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, включая все подроды, описанные в настоящем документе.

[00391] В некоторых вариантах осуществления опосредованное CDK4 и опосредованное CDK6 заболевание представляет собой онкологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак молочной железы, злокачественные опухоли головного мозга, рак толстой кишки, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз, вторичный рак поджелудочной железы или вторичные метастазы в головной мозг.

[00392] В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой злокачественные опухоли головного мозга. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак яичника.

[00393] В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой вторичный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой вторичные метастазы в головной мозг.

[00394] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный или метастатический HR+/HER2- или HR+/HER2+ рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный HR+/HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический HR+/HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный HR+/HER2+ рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический HR+/HER2+ рак молочной железы.

[00395] В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиобластому, астроцитому или глиому варолиевого моста. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой астроцитому. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой

глиому варолиевого моста.

[00396] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, включая все подроды, описанные в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой пероральное введение.

Комбинированные виды терапии

[00397] Для лечения онкологических заболеваний и других пролиферативных заболеваний соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, например, гамма-излучение, лучевая терапия нейтронными пучками, лучевая терапия пучками электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любые из следующих агентов: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин-дифтитокс, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритутомаб тиуксетан, идарубицин, ифофосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, динатрия пеметрексед, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тестол, темомазифен талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан,

торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

[00398] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромдомена, ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз, ингибиторы гистондеметиلاзы, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы гистонацетилазы и ингибиторы метилтрансферазы ДНК. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, например, вориностат. Ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз включают ингибиторы протеинаргининметилтрансфераз (PRMT), такие как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы метилтрансферазы ДНК включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

[00399] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с таргетными терапиями, включая ингибиторы янус-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы PI3-киназы, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы широкого спектра PI3K, ингибиторы MEK, ингибиторы циклинзависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеосом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромдомена и экстратерминального домена (BET), ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), двойные ингибиторы семейства BCL2 (например, BCL2 /BCLxL), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

[00400] В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475) или PDR001. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

[00401] В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеосом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеосом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой линалидомид (LEN) или помалидомид (POM).

[00402] Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение по настоящему изобретению может вводиться в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

[00403] Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение по настоящему изобретению может вводиться в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

[00404] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам, описанным в настоящем документе, дополнительно включающим введение пациенту дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PRMT5, ингибитор киназы HER2, ингибитор ароматазы, антагонист рецепторов эстрогена или алкилирующий агент.

[00405] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PRMT5. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор киназы HER2. В других вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор ароматазы. В других вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист рецепторов эстрогена. В других дополнительных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой алкилирующий агент.

[00406] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы представляет собой летрозол. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецепторов эстрогена представляет собой фулвестрант. В других вариантах осуществления алкилирующий агент представляет собой темозоломид.

[00407] В других дополнительных вариантах осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой соединение, раскрытое в опубликованной заявке на патент США № 2020/0148692 (поданной 16 января 2020 г.); заявке на патент США № 2019/0284193 (поданной 5 апреля 2019 г.); и заявке на патент США № 2019/0048014 (поданной 9 августа 2018 г.); каждая из которых полностью включена в настоящий документ.

[00408] некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой:

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5,6-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-

d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00409] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Синтез

[00410] Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, можно получить с использованием известных методов органического синтеза и можно синтезировать в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

[00411] Реакции для получения соединений настоящего изобретения можно осуществлять в приемлемых растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут по существу не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых протекают реакции, например температурах в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Конкретная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или смеси более чем одного растворителей. Приемлемые растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области в зависимости от конкретного этапа реакции.

[00412] Получение соединений настоящего изобретения может включать внесение и удаление различных защитных химических групп. Специалист в данной области может легко определить, нужно ли вносить или удалять защитные группы, а также выбрать подходящие защитные группы. Химическая структура защитных групп описана, например, в публикации T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в

настоящий документ путем ссылки.

[00413] Реакции можно отслеживать с использованием любого приемлемого способа, известного в данной области. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических методов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-диапазоне) или масс-спектропия, или с помощью хроматографических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

[00414] Выращения «температура окружающей среды», «комнатная температура» и «комн. темп.» в настоящем документе и в соответствии с пониманием в данной области по существу обозначает температуру, например температуру реакции, которая примерно равна температуре помещения, в котором протекает реакция, например температуре от примерно 20 °С до примерно 30 °С.

[00415] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием многочисленных подготовительных реакций, известных в литературе. На схемах ниже представлены общие рекомендации по получению соединений по настоящему изобретению. Специалисту в данной области будет понятно, что приготовления, показанные на схемах, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний органической химии для получения различных соединений по настоящему изобретению. Примеры способов синтеза, используемых для получения соединений настоящего изобретения, приведены в схемах ниже.

[00416] Нижеследующие примеры приведены для иллюстрации некоторых концепций, описанных в настоящем описании. Несмотря на то что примеры считаются обеспечивающими вариант осуществления, их не следует считать ограничивающими более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Общие процедуры синтеза

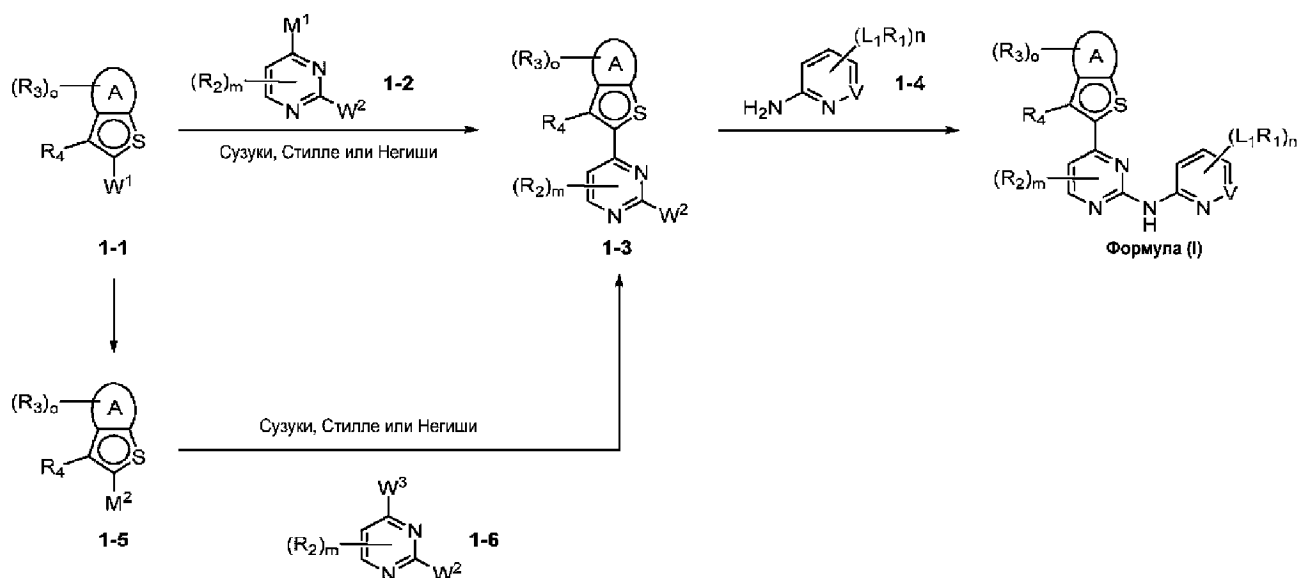
[00417] Соединения формулы (I) могут быть получены из необязательно защищенного **1-1**, где W^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), как показано на схеме I. Соединения **1-1** могут быть связаны с соединениями **1-2**, где M^1 представляет собой бороновую кислоту, боронатный сложный эфир, трифторборат калия или надлежащим образом замещенный металл, такой как $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ или ZnCl в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как K_3PO_4), или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенил-фосфин) палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений **1-3** где W^2 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM). Связывание соединений **1-3** с аминами **1-4** в стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G2, и основания, такого как K_3PO_4) может обеспечить получение соединений формулы (I).

[00418] Альтернативно, соединения **1-1** могут быть преобразованы в надлежащие соединения **1-5** (например, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Me)_3$, $Sn(Bu)_3$ или $ZnCl$), а затем связаны с **1-6**, где W^3 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий (II), и основания, такого как K_3PO_4), или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), для получения соединений **1-3**, которые могут быть использованы для синтезирования соединения формулы (I).

[00419]

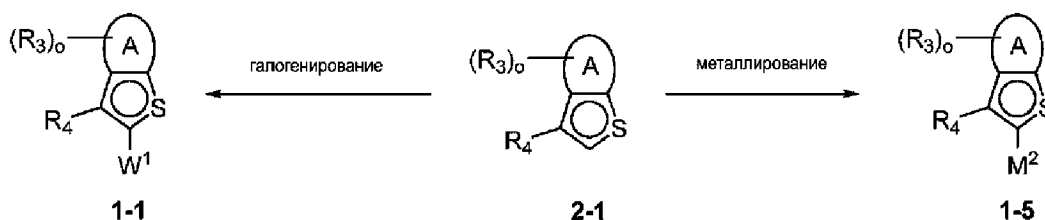
Схема I



[00420] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме II. Соединения **2-1** могут быть галогенированы с подходящими реагентами, такими как *N*-бромсукцинимид или *N*-йодсукцинимид, для получения соединений **1-1**. Альтернативно, соединения **2-1** могут быть металлированы в присутствии сильного основания, такого как диизопропиламид лития или бутиллитий, и соответствующего реагента (например, 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, гексаметилдитин, хлорид триметилолова или хлорид цинка) для получения соединений **1-5**.

[00421]

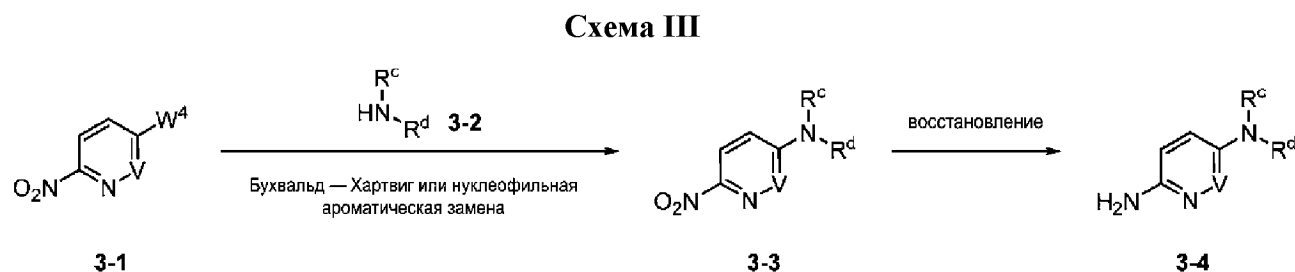
Схема II



[00422] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме III. Связывание соединений **3-1**, где W^4 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM) с аминами **3-2** либо в стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G2, и основания, такого как K_3PO_4), либо в стандартных условиях для нуклеофильного ароматического замещения, необязательно в присутствии основания (например, диизопропилэтиламина), может обеспечить получение соединений **3-3**. Нитросоединения **3-3** могут быть восстановлены до аминосоединений **3-4** в стандартных восстановительных условиях,

таких как, без ограничений, H_2 в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле) в MeOH, Fe/NH₄Cl в MeOH/H₂O, или дитионит натрия в EtOH/H₂O. Соединения **3-4** могут быть использованы в схеме I для получения соединений формулы (I).

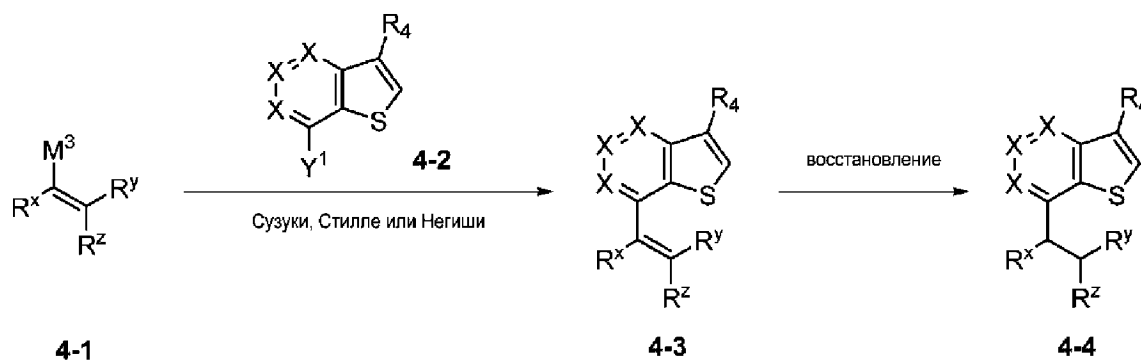
[00423]



[00424] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме IV, из соединений **4-1**, где M^3 представляет собой бороновую кислоту, боронатный сложный эфир, трифторборат калия или соответствующим образом замещенный металл, такой как Sn(Bu)₃ или ZnCl₂; R_x, R_y и R_z независимо представляют собой H, D, C₁–C₅ алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, где указанные C₁–C₅ алкильные группы, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил могут быть необязательно замещенными; и необязательно R^x и R^z вместе с алкеном, к которому они оба присоединены, могут образовывать циклоалкенильную или гетероциклоалкенильную группу. Соединения **4-1** могут быть связаны с соединениями **4-2**, где Y¹ представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как K₃PO₄), или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), для получения соединений **4-3**. Алкены **4-3** могут быть преобразованы в соединения **4-4** в условиях восстановления, таких как, без ограничений, H_2 в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле) в спиртовом растворителе (например, MeOH или EtOH).

[00425]

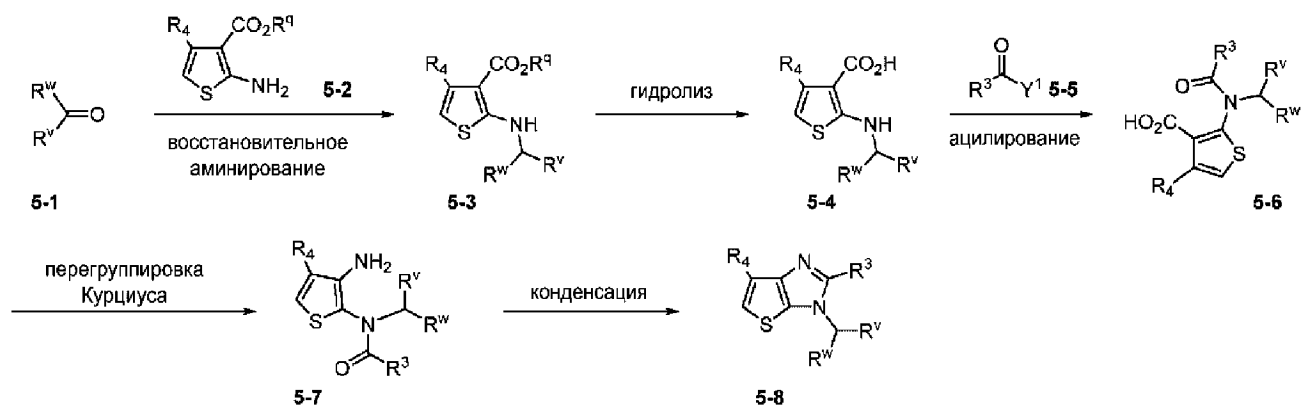
Схема IV



[00426] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме V, из соединений **5-1**, где R^v и R^w представляют собой независимо H, D, C_1-C_5 алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем указанный C_1-C_5 алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, могут быть необязательно замещенными, и необязательно R^v и R^w вместе с углеродом, к которому они оба присоединены, могут образовывать циклический кетон. Реакция с аминами **5-2**, где R^q представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, в стандартных условиях для восстановительного аминирования (например, в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, и необязательно кислоты, такой как уксусная кислота), может обеспечить получение соединений **5-3**. Гидролиз сложных эфиров **5-3** при стандартных условиях (например, в присутствии основания, такого как NaOH, или кислоты, такой как HCl) может обеспечить получение карбоновых кислот **5-4**. Амины **5-4** могут быть связаны с соединениями **5-5**, где Y^1 представляет собой Cl, если соединение **5-5** представляет собой хлорангидрид или $-OC(=O)R^s$, где R^s представляет собой C_1-C_6 алкил, если соединение **5-5** представляет собой ангидрид кислоты в соответствующих условиях (например, в присутствии основания, такого как триэтиламин, и необязательно катализатора, такого как 4-(диметиламин)пиридин), для получения амидов **5-6**. Перегруппировка Курциуса для соединений **5-6** при стандартных условиях, таких как присутствие дифенилфосфорилазида и основания, такого как триэтиламин, и последующее воздействие водной среды (например, диоксан/вода) может обеспечить получение соединений **5-7**. Циклизация **5-7** в соответствующих условиях, таких как присутствие дегидратирующего агента (например, оксихлорида фосфора), может обеспечить получение соединений **5-8**.

[00427]

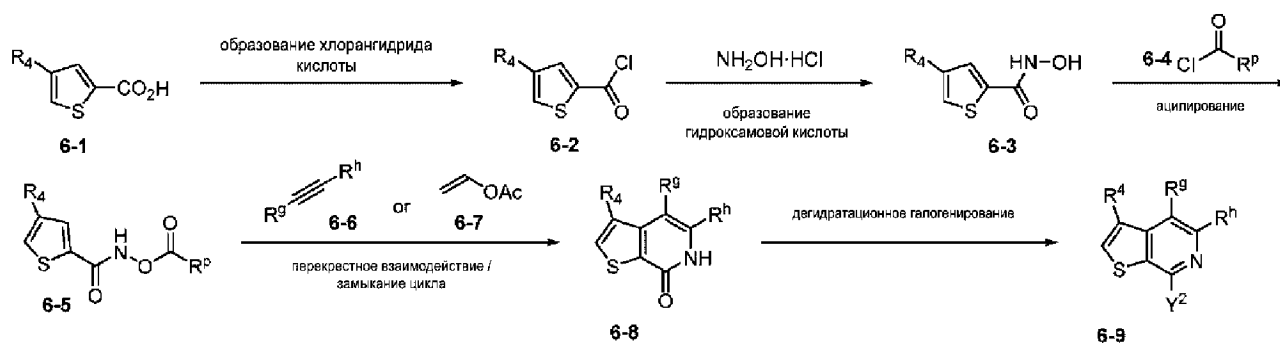
Схема V



[00428] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме VI. Карбоновые кислоты **6-1** могут быть преобразованы в соответствующие хлорангидриды **6-2** при стандартных условиях (например, в присутствии реагента, такого как оксалилхлорид или тионилхлорид, и необязательно катализатора, такого как *N,N*-диметилформамид). Реакция с гидроксиламином или его солями (например, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) при соответствующих условиях (например, в присутствии основания, такого как гидроксид натрия) может привести к получению гидроксамовых кислот **6-3**. Соединение **6-3** может быть ацилировано хлорангидридами **6-4**, где R^p представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкильную группу, при соответствующих условиях (например, в присутствии основания, такого как триэтиламин), для получения соединений **6-5**. Соединения **6-5** могут быть связаны с соединениями **6-6**, где R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой R^3 при стандартных условиях активации C–H, катализируемых переходным металлом (например, в присутствии родиевого катализатора, такого как пентаметилциклопентадиенилродий(III) хлорид димер, и основания, такого как ацетат цезия), для получения соединений **6-8**. Альтернативно, соединения **6-5** могут быть связаны с соединениями **6-6**, где R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой R^3 при стандартных условиях активации C–H, катализируемых переходным металлом (например, в присутствии родиевого катализатора, такого как пентаметилциклопентадиенилродий (III) хлорид димер, и основания, такого как ацетат цезия), для получения соединений **6-8**, где R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H. Дегидратационное галогенирование соединений **6-8** (например, путем обработки таким реагентом, как POCl_3 или POBr_3) может приводить к получению соединений **6-9**, где Y^2 представляет собой галоген (например, Cl или Br).

[00429]

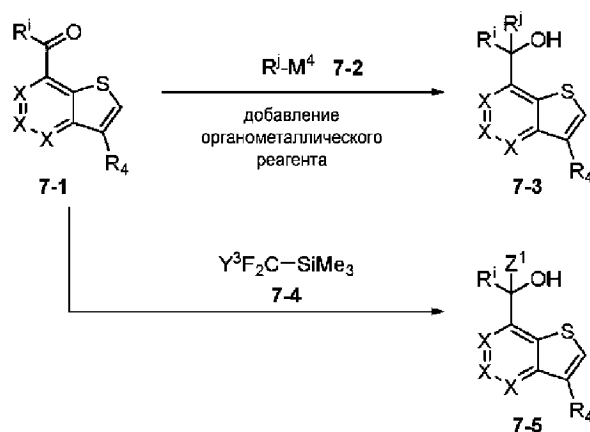
Схема VI



[00430] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме VII. Карбонильное соединение 7-1, где R^i представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_5$ алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем указанные $\text{C}_1\text{--C}_5$ алкильные группы, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил могут быть необязательно замещены с помощью металлоорганического реагента 7-2, где M^4 представляет собой подходящий металл (например, Li, MgCl, MgBr, ZnCl или ZnR^j) и R^j представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_5$ алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем указанный $\text{C}_1\text{--C}_5$ алкильные группы, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, могут быть необязательно замещены для получения спиртов 7-3. Альтернативно, соединения 7-1 могут быть преобразованы в спирты 7-5, где Z^1 представляет собой фторалкильную группу (например, CF_3 или CF_2H), после реакции с силаном 7-4, где Y^3 представляет собой галоген (например, F или Br), или H при стандартных условиях (например, в присутствии фторида тетрабутиламмония или трифенилфосфина и *N,N'*-диметилпропиленмочевины).

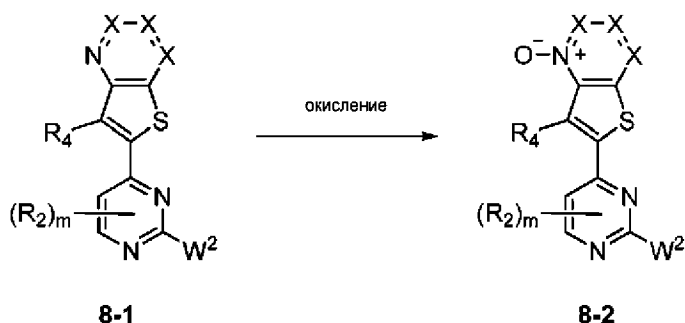
[00431]

Схема VII



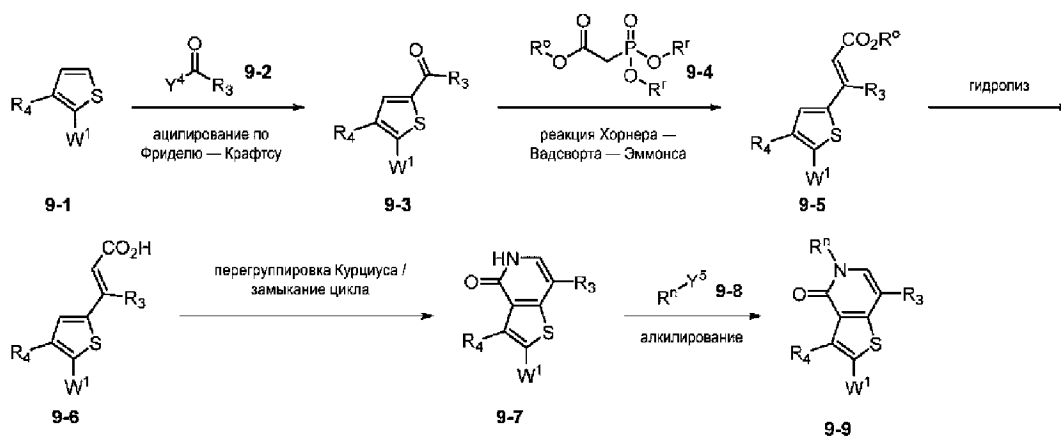
[00432] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме VIII. Окисление соединений **8-1** при стандартных условиях, например, в присутствии пероксикислоты (например, mCPBA) или пероксида (например, аддукта пероксигидрата мочевины) может привести к получению *N*-оксидов **8-2**.

Схема VIII



[00433] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме IX. Реакция тиофенов **9-1** с соединениями **9-2**, где Y^4 представляет собой галоген (например, Cl или Br) при стандартных условиях, например в присутствии кислоты Льюиса (например, хлорида алюминия), может приводить к получению соединений **9-3**. Кетоны **9-3** могут вводиться в реакцию с соединением **9-4**, где каждый из R^0 и R^1 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, при стандартных условиях в присутствии основания (например, гидроксида натрия, бутиллития или изопропилмагнийхлорида) для получения α,β -ненасыщенных сложных эфиров **9-5**. Гидролиз сложных эфиров **9-5** при стандартных условиях (например, в присутствии основания, такого как NaOH, или кислоты, такой как HCl) может обеспечить получение карбоновых кислот **9-6**. Перегруппировка Курциуса для соединений **9-6** при стандартных условиях, таких как присутствие дифенилфосфорилзида и основания, такого как триэтиламин, и последующая циклизация в стандартных условиях может обеспечить получение соединений **9-7**. Алкилирование соединений **9-7** с галогенидами **9-8**, где Y^5 представляет собой галогенид (например, Cl, Br и I) и R_n представляет собой $-C_1-C_6$ алкильную, $-C_2-C_6$ алкенильную, $-C_2-C_6$ алкинильную, C_1 алк-арильную, C_1 алк-гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, может привести к получению соединений **9-9**.

Схема IX



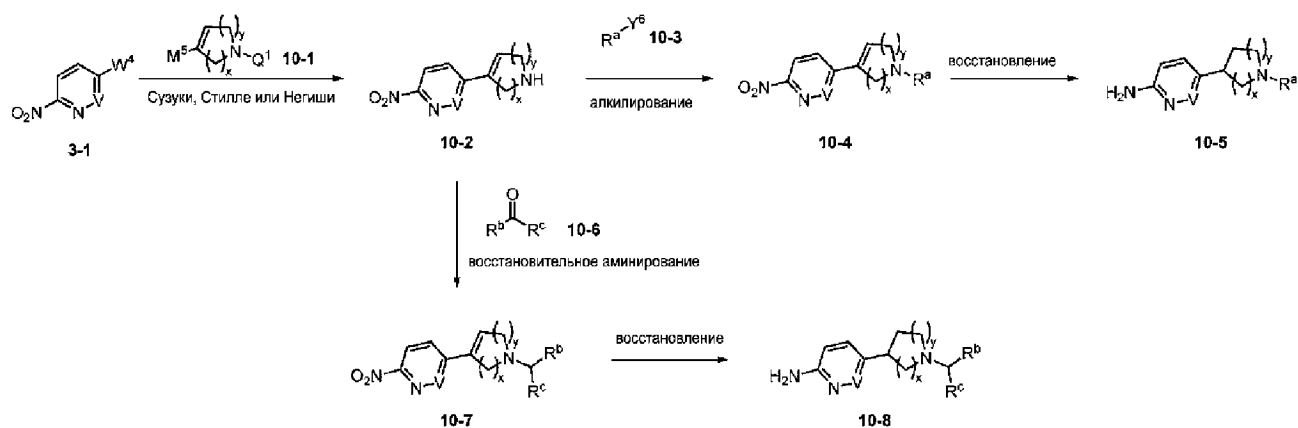
[00434] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме X. Связывание соединений **3-1** с соединениями **10-1**, где x и y равны независимо 0, 1, 2 или 3; где Q^1 представляет собой H или защитную группу, такую как Boc, Cbz, Bn, PMB, Trt, ацетиамидо или трифторацетиамидо; и где M^5 представляет собой бороновую кислоту, боронатный сложный эфир, трифторборат калия или соответствующим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или $ZnCl$, в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как K_3PO_4 или K_2CO_3), или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с последующим необязательным удалением защитных групп, может обеспечить получение соединений **10-2**.

Алкилирование аминов **10-2** галогенидами **10-3**, где Y^6 представляет собой галогенид (например, Cl, Br и I) или псевдогалогенид (например, OTf, OTs или OMs), и R^a представляет собой $-C_1-C_6$ алкильную, $-C_2-C_6$ алкенильную, $-C_2-C_6$ алкинильную, C_1 алк-арильную, C_1 алк-гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, может привести к получению соединений **10-4**. Соединения **10-4** могут быть восстановлены до аминов **10-5** в стандартных восстановительных условиях, таких как, без ограничений, H_2 в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле или оксида платины (IV)).

[00435] Альтернативно, реакция аминов **10-2** в стандартных условиях для восстановительного аминирования (например, в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид или натрия цианоборгидрид и необязательно кислоты,

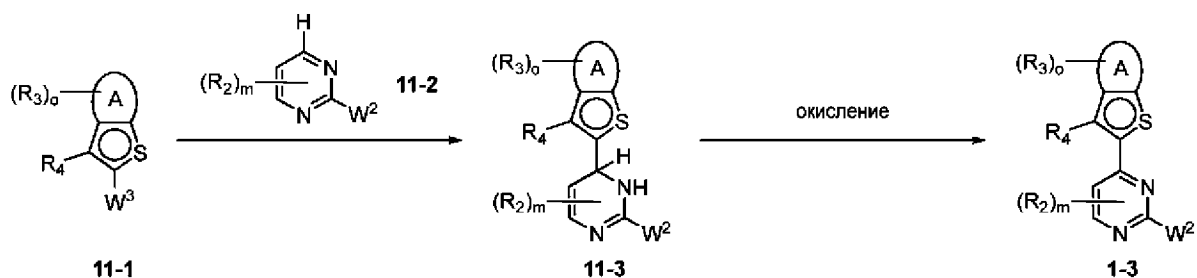
такой как уксусная кислота), с соединениями **10-6**, где каждый из R^b и R^c независимо представляет собой H, D, C_1-C_6 алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем указанный C_1-C_5 алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, могут быть необязательно замещенными, и необязательно R^b и R^c вместе с углеродом, к которому они оба присоединены, которые могут образовывать циклический кетон, может приводить к получению соединений **10-7**. Соединения **10-7** могут быть восстановлены до аминов **10-8** в стандартных восстановительных условиях, таких как, без ограничений, H_2 в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле или оксида платины (IV)).

Схема X



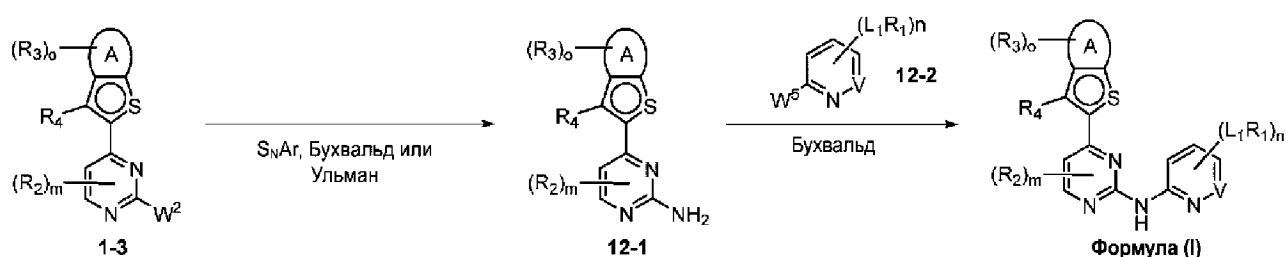
[00436] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме XI. Металлирование галогенидов **11-1**, где W^3 представляет собой галоген (например, Br или I), при стандартных условиях металл-галогенного обмена (например, в присутствии металлического магния, реагентов Гриньяра (например, бромида изопропилмагния) или алкиллитиевых реагентов, таких как бутиллитий) и с последующим добавлением к пиридинам **11-2**, где W^2 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), может приводить к получению соединений **11-3**. Соединения **11-3** могут быть окислены до гетероароматических соединений **1-3** в стандартных окислительных условиях, таких как, без ограничений, в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохинон.

Схема XI



[00437] Соединения формулы (I) могут быть получены из соединений **1-3**, как показано в схеме XII. Соединения **1-3** могут вступать в реакцию при стандартных условиях замещения нуклеофильных ароматических веществ (например, в присутствии безводного NH_3 или NH_4OH (водн.)) либо в стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии суррогата аммиака, такого как бензофенонимин, литий-бис(триметилсилил)амид или *трет*-бутилкарбамат; катализатора на основе палладия, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; лиганда, такого как XPhos или XantPhos; и необязательно основания, такого как Cs_2CO_3) или при стандартных условиях связывания реакции Ульмана (например, в присутствии источника аммиака, такого как NH_3 или бикарбонат аммония и медного катализатора, такого как CuO , CuSO_4 или CuI) для получения аминопиримидинов **12-1**. Связывание соединений **12-1** с галогенидами **12-2**, где W^5 представляет собой галоген (например, Cl , Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), в стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G2 или BrettPhos Pd G3, и основания, такого как *трет*-бутоксид натрия или K_3PO_4), может обеспечить получение соединений формулы (I).

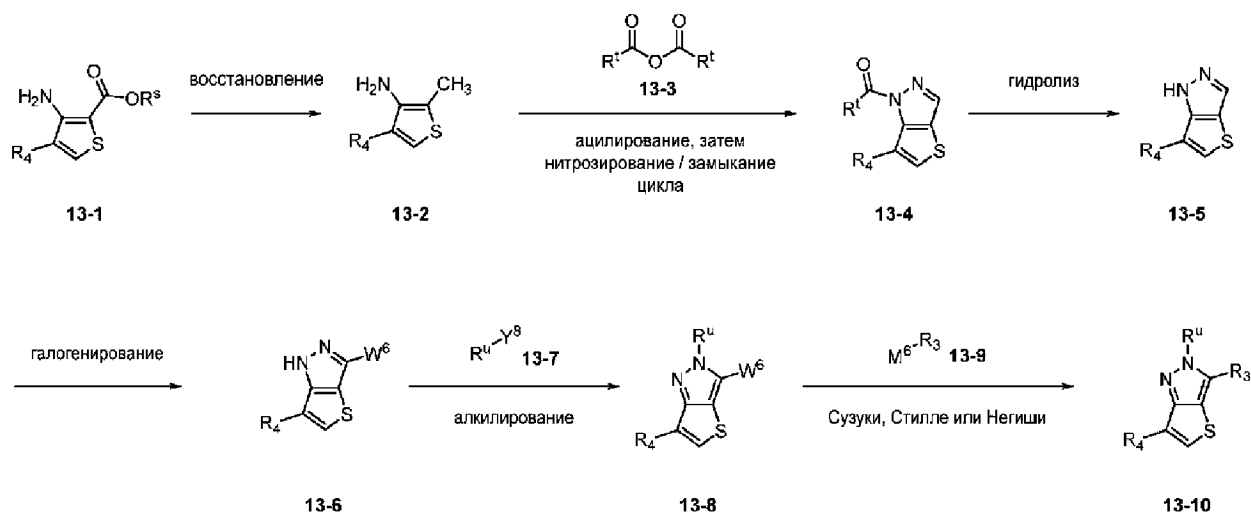
Схема XII



[00438] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме XIII. Восстановление сложных эфиров **13-1**, где R^s представляет собой $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкильную группу, при стандартных условиях (например, в присутствии алюмогидрида лития) может обеспечить получение соединений **13-2**. Ацилирование соединений **13-2** с ангидридами **13-3**, где R^t представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, при стандартных условиях (например, в присутствии ацетата калия) и

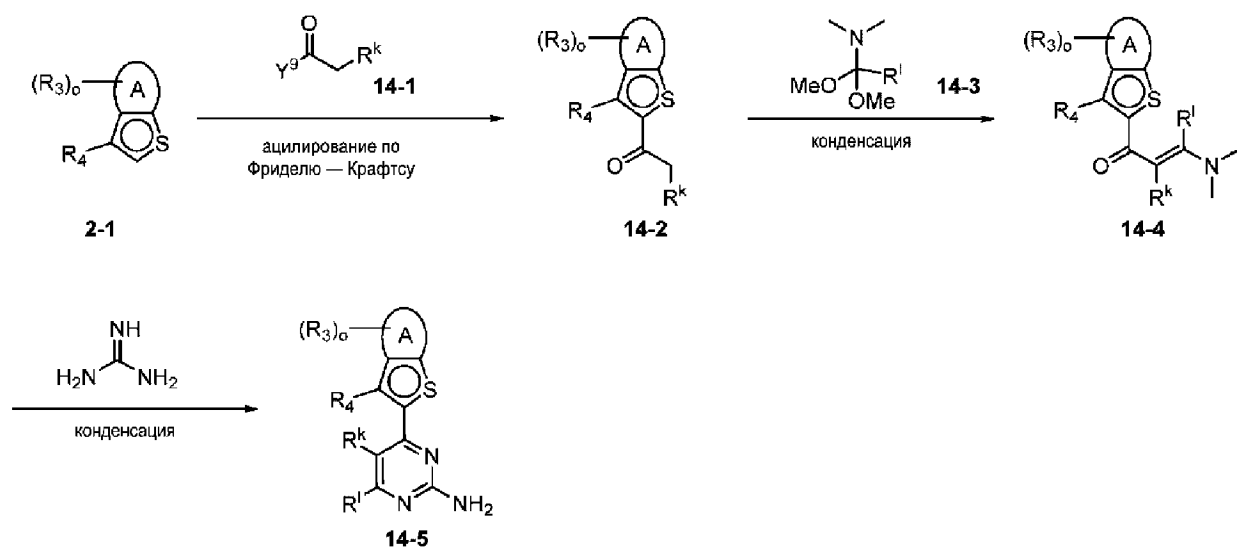
последующей нитрозиацией/циклизацией при стандартных условиях, таких как в присутствии алкилнитрита (например, изоамилнитрита), может приводить к получению соединений **13-4**. Гидролиз ацил тиенопиразолов **13-4** при стандартных условиях (например, в присутствии основания, такого как NaOH, или кислоты, такой как HCl) может обеспечить получение тиенопиразолов **13-5**. Соединения **13-5** могут быть галогенированы подходящими реагентами, такими как йод, бром или *N*-бромсукцинимид, необязательно в присутствии основания (например, карбоната калия или гидроксида натрия), для получения соединений **13-6**, где W⁶ представляет собой галоген, (например, Br или I). Алкилирование тиенопиразолов **13-6** электрофилами **13-7**, где Y⁸ представляет собой галоген (например, Cl, Br и I), или псевдогалоген (например, OTf, OTs или OMs), или другую уходящую группу, и R^u представляет собой –C₁–C₆ алкильную, –C₂–C₆ алкенильную, –C₂–C₆ алкинильную, C₁ алк-арильную, C₁ алк-гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, может привести к получению соединений **13-8**. Гетероарилгалогениды **13-8** могут связываться с надлежащими соединениями **13-9** (например, M⁶ представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Me)₃, Sn(Bu)₃ или ZnCl) в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как K₃PO₄), или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), для получения соединений **13-10**.

Схема XIII



[00439] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме XIV. Ацилирование соединений **2-1** по Фриделю — Крафтсу галогенангидридами **14-1**, где R^k представляет собой H, D, F, C_1 – C_8 алкоксид, C_1 – C_8 алкил, фторалкил или CN, а Y^9 представляет собой галоген (например, Cl или Br) в стандартных условиях, например, в присутствии кислоты Льюиса (например, $AlCl_3$), может приводить к получению кетонов **14-2**. Конденсация соединений **14-2** ацеталем **14-3**, где R^1 представляет собой H, D, C_1 – C_8 алкоксид, C_1 – C_8 алкил, фторалкил или CN, может приводить к получению соединений **14-4**. Последующая конденсация соединений **14-4** гуанидином или одной из его солей (например, гуанидина гидрохлоридом), необязательно в присутствии основания (например, K_2CO_3), может приводить к получению аминопиримидинов **14-5**.

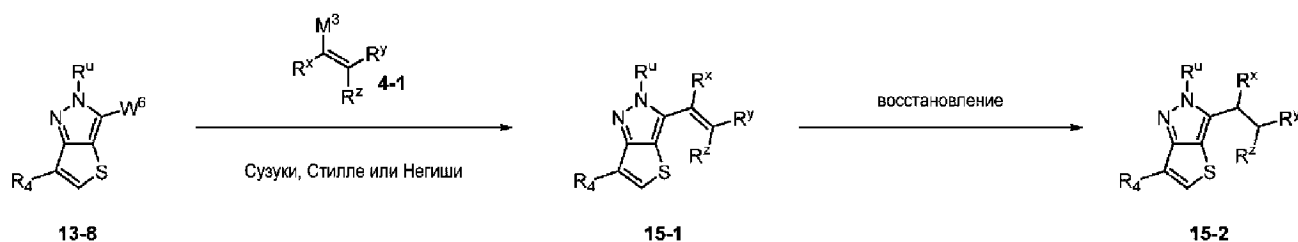
Схема XIV



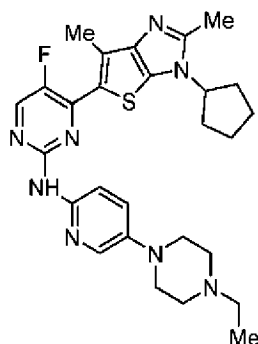
[00440] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть

получены, как описано в схеме XV. Соединения **13-8** могут быть связаны с соединениями **4-1** в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как K_3PO_4), или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), для получения соединений **15-1**. Алкены **15-1** могут быть преобразованы в соединения **15-2** в условиях восстановления, таких как, без ограничений, H_2 в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле) в спиртовом растворителе (например, MeOH или EtOH).

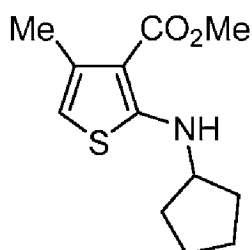
Схема XV



Пример 1. 4-(3-Циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин

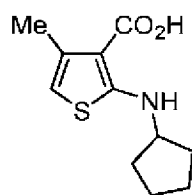


[00441] Этап 1. Метил 2-(циклопентиламино)-4-метилтиофен-3-карбоксилат



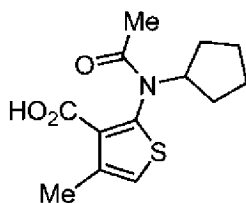
[00442] $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18,382 г, 86,7 ммоль, 2,50 экв.) порциями добавляли к раствору метил 2-амино-4-метилтиофен-3-карбоксилата (5,940 г, 34,7 ммоль, 1,00 экв.), циклопентанона (7,556 г, 86,7 ммоль, 2,50 экв.) и уксусной кислоты (5,209 г, 86,7 ммоль, 2,50 экв.) в ДХЭ (120 мл). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно вливали в 10% раствор Na_2CO_3 (200 мл) и перемешивали до прекращения выделения газа. Органический слой отделили и водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (80 г) (0–5% МТВЕ в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (5,221 г, 21,8 ммоль, выход 62,9%) в виде бесцветного масла. $R_f = 0,6$ (10% МТВЕ в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 240,1$; полученное значение: 240,0.

[00443] Этап 2. 2-(Циклопентиламино)-4-метилтиофен-3-карбоновая кислота



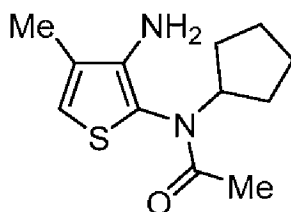
[00444] Порошок NaOH (8,276 г, 218,2 ммоль, 10,0 экв.) растворяли в H_2O (30 мл) и полученный водный раствор медленно добавляли к раствору метил-2-(циклопентиламино)-4-метилтиофен-3-карбоксилата (5,221 г, 21,8 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (30 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. Органический растворитель выпаривали в условиях пониженного давления. Оставшийся водный раствор разбавляли H_2O (30 мл), подкисляли с помощью 4 н. раствора HCl (до pH 3–4) и экстрагировали с помощью МТВЕ (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,175 г, 18,5 ммоль, выход 85,0%) в виде твердого вещества янтарного цвета. $R_f = 0,3$ (30% МТВЕ в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 226,1$; полученное значение: 226,0.

[00445] Этап 3. 2-(N-циклопентилацетидамо)-4-метилтиофен-3-карбоновая кислота



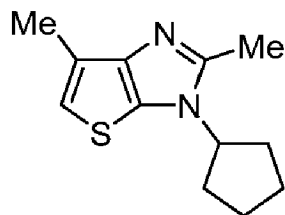
[00446] Уксусный ангидрид (4,729 г, 46,3 ммоль, 2,50 экв.) добавляли по каплям к раствору 2-(циклопентиламино)-4-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (4,175 г, 18,5 ммоль, 1,00 экв.), Et₃N (5,625, 55,6 ммоль, 3,00 экв.) и DMAP (226 мг, 1,85 ммоль, 0,10 экв.) в ДХМ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь вливали в холодный насыщенный раствор NH₄Cl (100 мл). Органический слой отделили и водный слой дважды экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и испаряли в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc в гептанах в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (3,897 г, 14,6 ммоль, выход 78,8%) в виде желтого вязкого масла. R_f = 0,2 (50% EtOAc в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₁₃H₁₈NO₃S [M+H]⁺: m/z = 268,1; полученное значение: 268,0.

[00447] Этап 4. N-(3-амино-4-метилтиофен-2-ил)-N-циклопентилацетамид



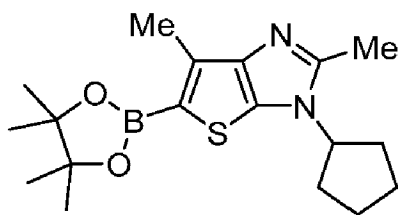
[00448] К раствору 2-[ацетил(циклопентил)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты (3,897 г, 14,6 ммоль) и Et₃N (7,375 г, 72,9 ммоль, 5,00 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) по каплям добавляли DPPA (10,029 г, 36,4 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли H₂O (40 мл) и нагревали реакцию до появления конденсата в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2 М раствор NaOH (20 мл) и дополнительно перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[00449] Этап 5. 3-Циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено [2,3-d]имидазол



[00450] К раствору N-(3-амино-4-метилтиофен-2-ил)-N-циклопентилацетамида (неочищенного, с предыдущего этапа, 4,118 г, 17,3 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (40 мл) по каплям добавляли POCl₃ (2,782 г, 18,1 ммоль, 1,05 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученный раствор нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в 10% раствор Na₂CO₃. Органический слой отделили, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0–75% EtOAc и 0,1% Et₃N в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (1,547 г, 7,02 ммоль, выход 40,6%) в виде масла янтарного цвета. R_f = 0,2 (50% EtOAc в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₁₂H₁₇N₂S [M+H]⁺: m/z = 221,1; полученное значение: 221,0.

[00451] Этап 6. 3-Циклопентил-2,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3Н-тиено[2,3-d]имидазол

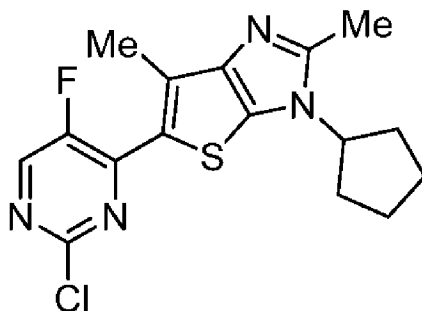


[00452] Раствор LDA (1,29 мл, 9,74 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ и гексанах (1,40 М) по каплям добавляли к раствору 3-циклопентил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазола (429 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-пропан-2-илокси-1,3,2-диоксаборолана (725 мг, 3,89 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (10 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С и отслеживали с помощью ЖХМС. Когда анализ ЖХМС показал полное потребление исходного материала (~1 ч), реакцию гасили добавлением по каплям насыщенного NH₄Cl (15 мл). Полученную смесь экстрагировали CHCl₃/iPrOH (1 : 1, 20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в

вакууме. Остаток использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Расчетное значение ЖХМС для $C_{18}H_{28}BN_2O_2S$ [$M+H$: $m/z = 347,2$; полученное значение: 347,1.

[00453] Этап 7. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол



[00454] К неочищенному боронатному сложному эфиру в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 2,6-дихлор-5-фторурацил (285 мг, 1,71 ммоль, 1,00 экв.), Pd (dppf)Cl₂ (62 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.), K₃PO₄ (1,449 г, 6,83 ммоль, 4,00 экв.) и H₂O (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере азота в течение 6 ч, при этом анализ ТСХ показал исчезновение исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между H₂O (15 мл) и EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и испаряли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (0–50% EtOAc в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,34 ммоль, выход 20,0%) в виде желтого твердого вещества. R_f = 0,25 (50% EtOAc в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₁₆H₁₇ClFN₄S [$M+H$]⁺: $m/z = 351,1$; полученное значение: 351,0.

[00455] Этап 8. 4-(3-Циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин

[00456] Суспензию 5-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-циклопентил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазола (70,0 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), 5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (41,0 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), xPhos Pd G2 (7,9 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) и K₃PO₄ (169,0 мг, 0,80 ммоль, 4,00 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли TFA (2 капли). Неорганические соли отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C₁₈ (6–80% MeCN в H₂O) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl (46,2 мг, 0,09 ммоль,

выход 43,6%), светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 9,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,15–5,02 (м, 1H), 3,97 (т, $J = 10,8$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,40–3,33 (м, 2H), 3,28–3,24 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,74 (д, $J = 3,1$ Гц, 3H), 2,46–2,33 (м, 2H), 2,27–1,78 (м, 7H), 1,44 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 521,3$; полученное значение: 520,9.

[00457] Примеры, перечисленные в таблицах 1-1 и 1-2, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1.

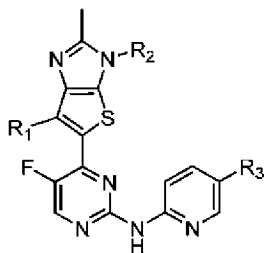


Таблица 1-1. Примеры 2–13

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$
2	Me	изопропил		495,1
3	Me	изопропил		509,3
4	Me	циклобутил		507,2
5	Me	циклопентил		520,1
6	Me	циклопентил		506,1
7	Me	циклопентил		507,2
8	Me	циклобутил		506,2
9	Me	изопропил		481,1
10	Me	циклобутил		521,2

11	Me	циклопентил		513,8
12	Me	циклопентил		535,0
13	H	циклопентил		493,1

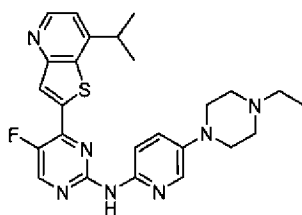
Таблица 1-2. Примеры 2–13

Пример	Название соединения	ЯМР
2	N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,78 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 5,01–4,92 (м, 1H), 3,97–3,91 (м, 2H), 3,77–3,71 (м, 2H), 3,43–3,13 (м, 6H), 2,86 (с, 3H), 2,75 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 1,68 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 1,44 (т, J = 7,3 Гц, 3H)
3	N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,81 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,37–8,31 (м, 2H), 7,70–7,63 (м, 1H), 5,01–4,92 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,32–3,04 (м, 9H), 2,88 (д, J = 2,9 Гц, 3H), 2,75 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 2,04 (с, 2H), 1,68 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 1,36 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
4	4-(3-Циклобутил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,76 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 5,25–5,02 (м, 1H), 4,14–3,37 (м, 8H), 3,28–3,20 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,74 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 2,71–2,61 (м, 4H), 2,11–2,03 (м, 2H), 1,42 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

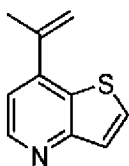
5	4-(3-Циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,55 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,16–8,02 (м, 2H), 7,46 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,85–4,80 (м, 1H), 3,58–3,49 (м, 1H), 3,02 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,97–2,86 (м, 3H), 2,62 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,53 (д, J = 3,1 Гц, 3H), 2,45 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 2,21–2,01 (м, 4H), 1,91–1,79 (м, 6H), 1,71–1,64 (м, 2H), 1,19 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
6	4-(3-Циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метил пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	—
7	4-(3-Циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метил пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,44 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 9,6, 2,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,49 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 5,01–4,92 (м, 1H), 3,39–3,17 (м, 4H), 2,99–2,84 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,51 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 2,20–2,03 (м, 2H), 1,90–1,64 (м, 6H).
8	4-(3-Циклобутил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,81 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,47–8,25 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 5,20 (к, J = 8,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 3,31–3,08 (м, 6H), 2,80 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 2,75 (т, J = 2,5 Гц, 4H), 2,71–2,61 (м, 3H), 2,25 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 2,08 (тд, J = 10,3, 4,1 Гц, 4H), 1,41 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
9	5-Фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, соль HCl	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,78 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 5,01–4,92 (м, 1H), 3,99–3,82 (м, 2H), 3,75–3,60 (м, 2H), 3,45–3,30 (м, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,75 (д,

		$J = 3,0$ Гц, 3H), 1,68 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).
10	4-(3-Циклобутил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин, соль HCl	^1H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,88 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,50 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,25–5,15 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,14–3,37 (м, 8H), 3,23–3,09 (м, 2H), 2,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,77 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,69 (м, 4H), 2,14–2,05 (м, 2H), 1,41 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).
11	4-(3-Циклопентил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	^1H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,72 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J = 9,5, 2,9$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 5,06 (дт, $J = 15,4, 7,7$ Гц, 1H), 3,78–3,57 (м, 4H), 2,83 (с, 3H), 2,73 (д, $J = 3,1$ Гц, 3H), 2,67–2,55 (м, 2H), 2,43–2,31 (м, 2H), 2,17–1,86 (м, 6H).
12	4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	—
13	4-(3-Циклопентил-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, соль HCl	^1H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,78 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J = 14,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,11–3,52 (м, 4H), 3,49–3,33 (м, 2H), 3,28–3,06 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,57–2,34 (м, 2H), 2,18–2,00 (м, 4H), 1,98–1,85 (м, 2H).

Пример 14. N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

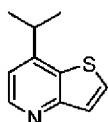


[00458] Этап 1. 7-проп-1-ен-2-илтиено[3,2-b]пиридин



[00459] Смесь 7-хлортиено [3,2-b]пиридина (2,0 г, 11,79 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,0 г, 17,69 ммоль), K_3PO_4 (7,5 г, 35,37 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (862,7 мг, 1,18 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (6 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–25%) с получением указанного в заголовке соединения (1,71 г, выход 82,8%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{10}NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 176,1$; полученное значение: 175,9.

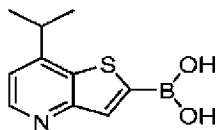
[00460] Этап 2. 7-Изопропилтиено[3,2-b]пиридин



[00461] Смесь 7-проп-1-ен-2-илтиено[3,2-b]пиридина (1,8 г, 10,15 ммоль) и Pd/C (180,0 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Твердое вещество удаляли фильтрованием, а растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–25%) с получением указанного в заголовке соединения (1,53 г, выход 84,0%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{12}NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 178,1/179,1$; полученное

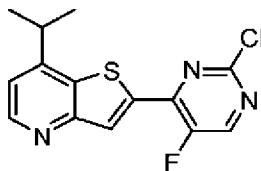
значение: 178,2/179,4.

[00462] Этап 3. (7-Пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)бороновая кислота



[00463] К раствору 7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридина (300,0 мг, 1,69 ммоль) в ТГФ (5 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ по каплям добавляли *n*-BuLi (0,81 мл, 2,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-пропан-2-илокси-1,3,2-диоксаборолан (629,7 мг, 3,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при изменении температуры от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комн. темп. в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали с использованием IPA/ CHCl_3 (1 : 3, 5 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде сырой смеси (330 мг), которую использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

[00464] Этап 4. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин



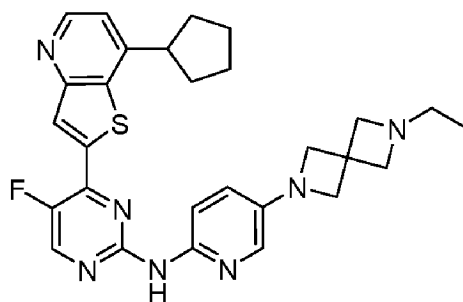
[00465] Смесь (7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)бороновой кислоты (330,0 мг, 1,49 ммоль), 2,6-дихлор-5-фторрацила (373,8 мг, 2,24 ммоль), K_3PO_4 (950,5 мг, 4,48 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (109,2 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин и перемешивали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5–60%) с получением указанного в заголовке соединения (180,0 мг, выход 39,2%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 308,0$; полученное значение: 307,9.

[00466] Этап 5. N-[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-ил

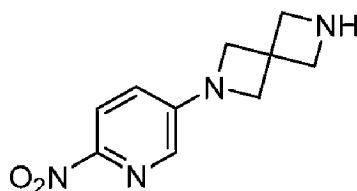
тиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

[00467] Смесь 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридина (18,0 мг, 0,06 ммоль), 5-(4-этилпиперазин-1-ил) пиридин-2-амина (18,1 мг, 0,09 ммоль), K_3PO_4 (37,2 мг, 0,18 ммоль) и XPhos Pd G2 (4,6 мг, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, элюируя MeCN/ H_2O (5–100%) с 0,1% TFA с получением указанного в заголовке соединения в виде его соли TFA (8,2 мг, выход 27,2%). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,74 (дд, $J = 5,1, 2,1$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,20 (дд, $J = 9,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 5,1, 2,0$ Гц, 1H), 3,35 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3,33–3,32 (м, 8H), 3,31 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 2,1$ Гц, 3H), 1,50 (д, $J = 2,3$ Гц, 3H), 1,47–1,40 (м, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{29}FN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 478,2/479,2$; полученное значение: 477,9/479,3.

Пример 15. 4-(7-Циклопентилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин



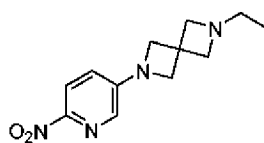
[00468] Этап 1. 2-(6-Нитропиридин-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан



[00469] Смесь трет-бутил 6-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500,0 мг, 1,56 ммоль) и TFA (5,0 мл, 65,34 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток 2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептана (300 мг, выход 87,3%) использовали на следующем этапе без

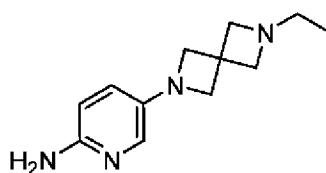
дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{13}N_4O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 221,2$; полученное значение: 220,9.

[00470] Этап 2. 6-Этил-2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



[00471] Смесь 2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (500,0 мг, 2,27 ммоль), триэтиламина (0,63 мл, 4,54 ммоль), уксусной кислоты (0,01 мл, 0,23 ммоль), ацетальдегида (500,1 мг, 11,35 ммоль) и $NaBH_3CN$ (713,4 мг, 11,35 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. К полученному материалу добавляли HCl (1 н., 10 мл), и экстрагировали водную смесь этилацетатом (10 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 53,2%), которое напрямую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{17}N_4O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 249,3$; полученное значение: 249,0.

[00472] Этап 3. 5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-амин



[00473] Смесь 6-этил-2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (500,0 мг, 2,01 ммоль) и Pd/C (60% H_2O , 50 мг) в этаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C_{18} (30 \times 250 мм, 10 мкм) с использованием подвижной фазы от 0 до 10% $MeCN/H_2O$ ($t_R = 15$ мин) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 54,6%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{19}N_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 219,2$; полученное значение: 218,9.

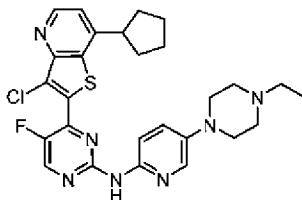
[00474] Этап 4. 4-(7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

[00475] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 1–5. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,24 (с, 1H), 8,78 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,41–4,31 (м, 2H), 4,27–

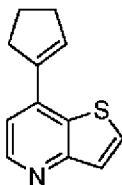
4,19 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 2,20 (м, 3H), 2,05–1,95 (м, 2H), 1,84 (м, 6H).

Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{31}FN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 516,2/517,2$; полученное значение 516,2/517,2.

Пример 16. 4-(3-хлор-7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

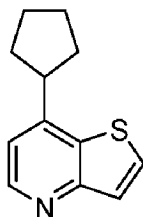


[00476] Этап 1. 7-(Циклопентен-1-ил)тиено[3,2-b]пиридин



[00477] Смесь 7-хлортиено[3,2-b]пиридина (1,02 г, 6,01 ммоль), 2-(циклопентен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,75 г, 9,02 ммоль), K_3PO_4 (3,83 г, 18,04 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (439,98 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–20%) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 91%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{12}NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 202,0$; полученное значение: 201,9.

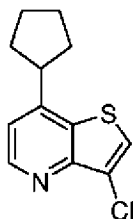
[00478] Этап 2. 7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин



[00479] Смесь 7-(циклопентен-1-ил)тиено[3,2-b]пиридина (1,1 г, 5,46 ммоль) и Pd/C (10 % масс. Pd, 200,0 мг, 0,19 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в

течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Твердое вещество удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–20%) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 90,0%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{14}NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 204,0$; полученное значение: 203,9.

[00480] Этап 3. 3-Хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин

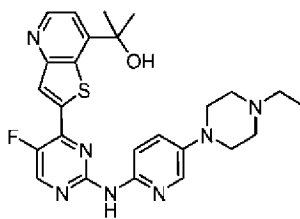


[00481] Смесь 7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридина (300,0 мг, 1,48 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-диона (236,46 мг, 1,77 ммоль) в трифторметансульфоновой кислоте (1,0 мл, 11,33 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Полученную смесь выливали в холодный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси с дихлор соединением (276 мг, выход 78,7%, соотношение 3 : 1 методом ВЭЖХ). Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{13}ClNS$ $[M+H]^+$: $m/z = 238,05/240,04$; полученное значение: 238,3/240,0.

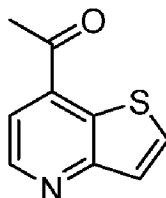
[00482] Этап 4. 4-(3-Хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

[00483] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,93 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,32–8,22 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64–7,54 (м, 2H), 3,96 (д, $J = 9,4$ Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,50–3,43 (м, 1H), 3,32 (м, 6H), 2,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 2,01–1,81 (м, 6H), 1,44 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{30}ClFN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 538,2/540,2$; полученное значение: 538,1/540,3.

Пример 17. 2-[2-[2-[[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол

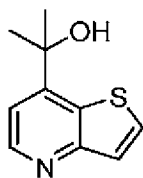


[00484] Этап 1. 1-Тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илэтанон



[00485] Смесь 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (1,21 г, 7,13 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (3,61 мл, 10,7 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (824 мг, 0,713 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 н. HCl (водн.) (10 мл). Смесь дополнительно перемешивали в течение ночи. Смесь нейтрализовали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (601 мг, 3,39 ммоль, выход 47,5%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₉H₈NOS [M+H]⁺: m/z = 178,0; полученное значение: 178,1.

[00486] Этап 2. 2-Тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илпропан-2-ол



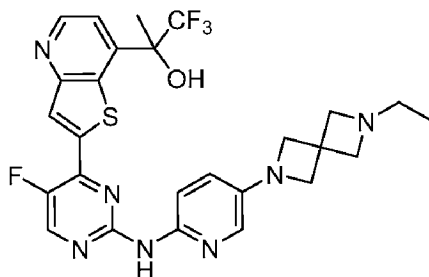
[00487] Смесь раствора хлорида метилмагния (0,86 мл, 2,59 ммоль) и 1-тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илэтанона (153,0 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5–50%) с получением указанного в заголовке соединения (112,0 мг, выход 67,1%). Расчетное

значение ЖХМС для $C_{10}H_{12}NOS$ $[M+H]^+$: $m/z = 194,0$; полученное значение: 193,9.

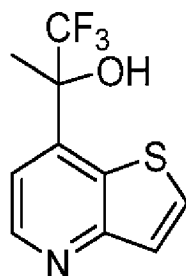
[00488] Этап 3. 2-[2-[2-[[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол

[00489] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{29}FN_7OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 494,2/495,2$; полученное значение: 494,0/495,4.

Пример 18. 2-[2-[2-[[5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол



[00490] Этап 1. 1,1,1-Трифтор-2-тиено[3,2-b]пиридин-7-илпропан-2-ол



[00491] К раствору 1-тиено[3,2-b]пиридин-7-илэтанона (88,0 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (0,1 мл, 0,10 ммоль), затем по каплям добавляли триметил(трифторметил)силан (91,8 мг, 0,65 ммоль) при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли фторид тетрабутиламмония (0,1 мл, 0,10 ммоль) и воду (0,1 мл, 5,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Реакцию гасили солевым раствором (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5–50%) с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 65,2%). Расчетное

значение ЖХМС для $C_{10}H_9F_3NOS$ $[M+H]^+$: $m/z = 248,04/249,04$; полученное значение: 248,1/249,3.

[00492] Этап 2. 2-[2-[2-[[5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол

[00493] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (т, $J = 4,2$ Гц, 2H), 8,41 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 9,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,58–7,51 (м, 2H), 7,47 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 4,30 (д, $J = 14,6$ Гц, 4H), 4,18 (с, 2H), 3,25 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,94 (с, 3H), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{26}F_4N_7OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 560,2/561,2$; полученное значение: 560,0/561,3.

[00494] Примеры, перечисленные в таблицах 2-1 и 2-2, синтезируют в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 14 (способ 1), примере 15 (способ 2), примере 16 (способ 3), примере 17 (способ 4) или примере 18 (способ 5).

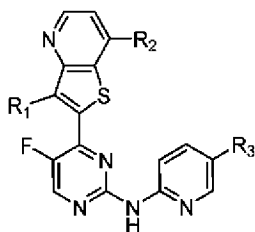


Таблица 2-1. Примеры 19–41

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	ЖХМС $[M+H]^+$	Способ
19	H	изопропил		491,9	1
20	Cl	циклопентил		537,1	3
21	H			560,0	4
22	Me	циклопентил		532,3	1
23	H	изопропил		490,0	2
24	H	циклопентил		504,2	1

25	H			562,0	5
26	Me	циклопентил		502,9	1
27	H			507,9	4
28	Me	циклопентил		503,9	1
29	H			547,9	5
30	Cl	циклопентил		552,2	3
31	Me	циклопентил		518,0	1
32	Me	циклопентил		501,9	2
33	H	циклопентил		518,2	1
34	H	циклопентил		489,0	1
35	Me	циклопентил		489,8	1
36	H	циклопентил		476,1	1
37	H	циклопентил		490,1	1
38	Me	циклопентил		490,9	1
39	H	циклопентил		504,9	1
40	H	циклопентил		476,9	1

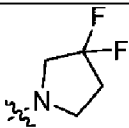
41	Н	циклопентил		496,9	1
----	---	-------------	---	-------	---

Таблица 2-2. Примеры 19–41

Пример	Название соединения	ЯМР
19	N-[5-[(4-Этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,89 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 8,79 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,51 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,35 (дд, <i>J</i> = 7,0, 2,2 Гц, 2H), 7,68 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,46–3,40 (м, 1H), 3,31 (м, 8H), 3,24 (дд, <i>J</i> = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 1,52 (дд, <i>J</i> = 7,0, 1,8 Гц, 6H), 1,37 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H).
20	4-(3-Хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,99 (т, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,80 (д, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 8,44–8,30 (м, 2H), 7,68–7,55 (м, 2H), 3,75 (д, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 3,49 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,27 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,34–1,81 (м, 13H), 1,43 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H)
21	2-[2-[2-[[5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,78 (д, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1H), 8,71 (д, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, <i>J</i> = 9,4, 2,8 Гц, 1H), 7,55–7,47 (м, 3H), 4,51 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 4,31 (д, <i>J</i> = 12,3 Гц, 4H), 4,19 (с, 2H), 3,27 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,23 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
22	4-(7-Циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,89 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,74 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 7,60 (дд, <i>J</i> = 19,4, 7,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,59–3,32 (м, 4H), 3,21 (дд, <i>J</i> = 14,7, 7,3 Гц, 4H), 2,75 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 3H), 2,36–2,22 (м, 2H), 2,00–1,78 (м, 6H), 1,34 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H).

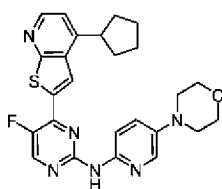
23	N-[5-(6-этил-2,6- диазаспиро[3.3]гептан-2- ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4- (7-пропан-2-илтиено[3,2- b]пиридин-2-ил)пиримидин-2- амин	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J = 9,5$, 2,8 Гц, 1H), 7,60–7,52 (м, 2H), 7,53–7,49 (м, 1H), 4,53 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 4,33 (д, $J = 12,0$ Гц, 4H), 4,21 (с, 2H), 3,41 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,30–3,24 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,25 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).
24	4-(7-Циклопентилтиено[3,2- b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4- этилпиперазин-1-ил)пиридин- 2-ил]-5-фторпиримидин-2- амин	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,80 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J = 11,9$ Гц, 2H), 3,62 (д, $J = 10,9$ Гц, 2H), 3,27–2,99 (м, 7H), 2,17 (с, 2H), 1,80 (д, $J = 5,1$ Гц, 6H), 1,24 (дд, $J = 14,8$, 7,6 Гц, 3H).
25	2-[2-[2-[[5-[(4-Этилпиперазин- 1-ил)метил]пиридин-2- ил]амино]-5-фторпиримидин- 4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7- ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,36–8,29 (м, 2H), 7,66 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,34–3,31 (м, 6H), 3,24 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).
26	4-(7-Циклопентил-3- метилтиено[3,2-b]пиридин-2- ил)-5-фтор-N-(5-(1- метилпиперидин-4- ил)пиридин-2-ил)пиримидин- 2-амин	—
27	2-[2-[2-[[5-[(4-Этилпиперазин- 1-ил)метил]пиридин-2- ил]амино]-5-фторпиримидин- 4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7- ил]пропан-2-ол	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,87–8,83 (м, 1H), 8,75–8,71 (м, 1H), 8,45 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,36–8,29 (м, 2H), 7,70–7,64 (м, 1H), 7,54 (дд, $J = 5,2$, 1,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,30 (м, 8H), 3,25–3,20 (м, 2H), 1,73 (с, 6H), 1,38–1,32 (м,

		3H).
28	4-(7-Циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,4, 4,7 Гц, 2H), 4,08–3,30 (м, 8H), 3,24–3,20 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,74 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 2,38–2,21 (м, 2H), 1,99–1,74 (м, 6H).
29	2-[2-[2-[[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,81 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 9,6, 2,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 3,67 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 3,37–3,31 (м, 8H), 1,94 (с, 3H), 1,43 (т, J = 7,4 Гц, 3H).
30	4-(3-Хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин	—
31	4-(7-Циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 9,6, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 13,8, 7,4 Гц, 2H), 4,15–3,10 (м, 11H), 2,73 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 2,31–2,21 (м, 2H), 1,94–1,81 (м, 6H), 1,39 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

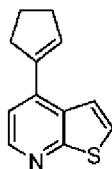
32	N-(5-(2,6- дiazаспиро[3.3]гептан-2- ил)пиридин-2-ил)-4-(7- циклопентил-3- метилтиено[3,2-b]пиридин-2- ил)-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,60 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 4,13 (с, 4H), 4,01 (с, 4H), 3,26–3,21 (м, 1H), 2,53 (д, J = 2,9 Гц, 3H), 2,15–2,00 (м, 2H), 1,79–1,63 (м, 6H).
33	4-(7-Циклопентилтиено[3,2- b]пиридин-2-ил)-N-[5-[(4- этилпиперазин-1- ил)метил]пиридин-2-ил]-5- фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,85 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,70–2,75 (м 11H), 2,26–2,10 (м, 2H), 1,90–1,69 (м, 6H), 1,20 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
34	4-(7-Циклопентилтиено[3,2- b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5- (1-метилпиперидин-4- ил)пиридин-2-ил)пиримидин- 2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,41 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,83 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 22,5, 10,3 Гц, 4H), 2,97–2,78 (м, 5H), 2,30–2,13 (м, 2H), 2,13–2,00 (м, 2H), 1,97– 1,69 (м, 8H).
35	4-(7-Циклопентил-3- метилтиено[3,2-b]пиридин-2- ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1- ил)пиридин-2-ил)пиримидин- 2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,83 (с, 1H), 8,71 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 3,55–3,42 (м, 8H), 3,24–3,15 (м, 1H), 2,73 (д, J = 2,7 Гц, 3H), 2,38–2,22 (м, 2H), 2,00–1,78 (м, 6H).
36	4-(7-Циклопентилтиено[3,2- b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5- пиперазин-1-ил)пиридин-2- ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,84 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,73 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,43–3,26 (м, 9H), 2,20 (с, 2H), 1,83 (м, 6H).

37	4-(7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,81 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,85 (д, J = 11,4 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,45–3,30 (м, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,05 (д, J = 11,9 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,19 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 1,92–1,68 (м, 6H).
38	4-(7-Циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,65 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 9,7, 2,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 3,66 (т, 4H), 3,35–3,24 (м, 1H), 3,03 (т, 4H), 2,55 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 2,14–2,04 (м, 2H), 1,78–1,63 (м, 6H).
39	4-(7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-[5-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	—
40	4-(7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,55 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,91 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 8,79 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 10,0, 2,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,97–3,89 (м, 4H), 3,59 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,29–3,17 (м, 4H), 2,40 (с, 2H), 2,14–1,78 (м, 6H).
41	4-(7-Циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин	—

Пример 42. 4-(4-Циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

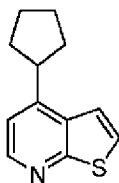


[00495] Этап 1. 4-(Циклопентен-1-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин



[00496] Смесь 4-хлортиено[2,3-*b*]пиридина (696,0 мг, 4,10 ммоль), 2-(циклопентен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1194,5 мг, 6,15 ммоль), K_3PO_4 (2612,8 мг, 12,31 ммоль) и 1,1'-[бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (300,2 мг, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и H_2O (2 мл) барботировали с помощью N_2 в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение 6 ч. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–20%) с получением указанного в заголовке соединения (775,0 мг, выход 93,8%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{12}NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 202,1$; полученное значение: 201,9.

[00497] Этап 2. 4-Циклопентилтиено[2,3-*b*]пиридин



[00498] Смесь 4-(циклопентен-1-ил)тиено[2,3-*b*]пиридина (930,0 мг, 4,62 ммоль) и Pd/C (10% масс. Pd, 180,0 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (30 мл) и уксусной кислоте (3 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с

силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–15%) с получением указанного в заголовке соединения (565,0 мг, выход 60,2%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₂H₁₄NS [M+H]⁺: m/z = 204,1; полученное значение: 203,9.

[00499] Этап 3. 4-(4-Циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

[00500] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,94–3,84 (м, 4H), 3,73–3,63 (м, 1H), 3,27–3,22 (м, 4H), 2,33–2,18 (м, 2H), 1,98–1,78 (м, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₂₆FN₆OS [M+H]⁺: m/z = 477,2/478,2; полученное значение: 477,0/478,3.

[00501] Примеры, перечисленные в таблицах 3-1 и 3-2, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 42.

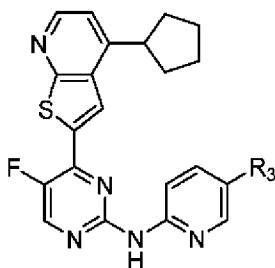


Таблица 3-1. Примеры 43–47

Пример	R ₃	ЖХМС [M+H] ⁺
43		489,0
44		504,0
45		490,0
46		476,0
47		516,0

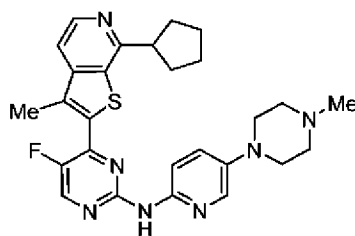
Таблица 3-2. Примеры 43–47

Пример	Название соединения	ЯМР
--------	---------------------	-----

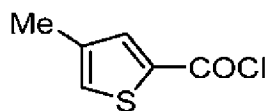
43	4-(4- Циклопентилтиено[2,3- b]пиридин-2-ил)-5- фтор-N-(5-(1- метилпиперидин-4-ил) пиридин-2- ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,77 (дд, J = 14,1, 3,2 Гц, 1H), 8,59 (дд, J = 5,0, 2,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,24–8,05 (м, 1H), 7,83 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 5,0, 2,4 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 10,3 Гц, 2H), 3,27 (с, 1H), 3,27–3,13 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,40–2,13 (м, 3H), 2,13–1,61 (м, 7H), 1,45–1,33 (м, 2H).
44	4-(4- Циклопентилтиено[2,3- b]пиридин-2-ил)-N-[5- (4-этилпиперазин-1- ил)пиридин-2-ил]-5- фторпиримидин-2- амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,74 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23–8,15 (м, 1H), 7,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,74–3,62 (м, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,33–3,27 (м, 6H), 2,29–2,19 (м, 2H), 1,96–1,81 (м, 6H), 1,43 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
45	4-(4- Циклопентилтиено[2,3- b]пиридин-2-ил)-5- фтор-N-[5-(4- метилпиперазин-1- ил)пиридин-2- ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,80 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,80–3,63 (м, 3H), 3,34 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,40–2,12 (м, 2H), 2,02–1,76 (м, 6H).
46	4-(4- Циклопентилтиено[2,3- b]пиридин-2-ил)-5- фтор-N-(5-пиперазин- 1-ил)пиридин-2- ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,77 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,26 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 3,72–3,64 (м, 1H), 3,58–3,52 (м, 4H), 3,50–3,45 (м, 4H), 2,33–2,19 (м, 2H), 1,96–1,76 (м, 6H).

47	4-(4-Циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,24 (с, 1H), 8,78 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,41–4,31 (м, 2H), 4,27–4,19 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 2,20 (м, 3H), 2,05–1,95 (м, 2H), 1,84 (м, 6H).
----	--	--

Пример 48. 4-(7-Циклопентил-3-метилтиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

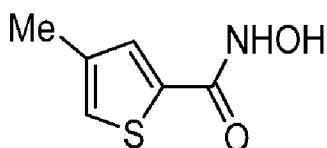


[00502] Этап 1. 4-Метилтиофен-2-карбонилхлорид



[00503] К раствору 4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (2,358 г, 16,6 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (61 мг, 64 мкл, 0,83 ммоль, 0,05 экв.) при 0 °С по каплям добавляли оксалилхлорид (2,631 г, 1,778 мл, 20,7 ммоль, 1,25 экв.). Полученный светло-зеленый раствор оставляли согреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч, при этом анализ методом ЖХМС (с гашением морфолином) показал полное потребление карбоновой кислоты. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и высушивали в условиях высокого вакуума. Неочищенный хлорангидрид использовали напрямую без дополнительной очистки.

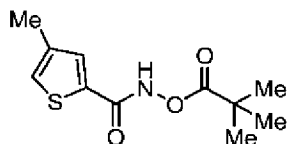
[00504] Этап 2. N-Гидрокси-4-метилтиофен-2-карбоксамид



[00505] Раствор неочищенного 4-метилтиофен-2-карбонилхлорида из этапа 1 в ТГФ

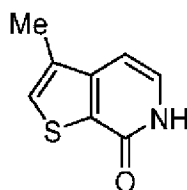
(10 мл) добавляли по каплям в суспензию $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (4,615 г, 66,4 ммоль, 4,00 экв.) и NaOH (3,320 г, 83,0 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (10 мл) и H_2O (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 н. HCl (рН 3) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл), H_2O (30 мл) и соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт, полученный в виде желтого твердого вещества, использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 158,0$; полученное значение: 158,1.

[00506] Этап 3. 4-Метил-N-(пивалоилокси)тиофен-2-карбоксамид



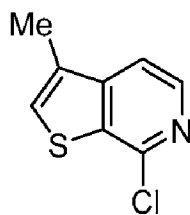
[00507] Триметилацетилхлорид (1,951 г, 16,6 ммоль, 1,00 экв.) добавляли по каплям в раствор неочищенного *N*-гидрокси-4-метилтиофен-2-карбоксамид (из этапа 2) и Et_3N (2,016 г, 2,777 мл, 19,9 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (25 мл) при 0 °С. Полученную оранжевую суспензию нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Светло-желтую мутную смесь концентрировали до 1/3 ее исходного объема и разделяли между H_2O (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (30 мл) и соевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (5–20% EtOAc , 10% ДХМ в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (3,732 г, 15,5 ммоль, выход 93,2% для трех этапов) в виде белого твердого вещества. $R_f = 0,4$ (30% EtOAc в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 242,1$; полученное значение: 242,0.

[00508] Этап 4. 3-Метилтиено[2,3-с]пиридин-7(6H)-он



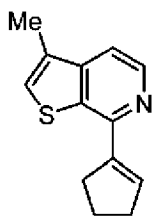
[00509] Суспензию [(4-метилтиофен-2-карбонил)амино]2,2-диметилпропаноата (1,316 г, 5,45 ммоль, 1,00 экв.), CsOAc (1,050 г, 5,45 ммоль, 1,00 экв.), [Cr*RhCl₂]₂ (101 мг, 0,16 ммоль, 0,03 экв.) и винилацетата (704 мг, 8,18 ммоль, 1,50 экв.) в безводном MeOH (15 мл) перемешивали при 45 °С в атмосфере N₂ в течение 18 ч. Реакцию разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и испаряли в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0–50% EtOAc в гептанах с содержанием 0,1% Et₃N) с получением указанного в заголовке соединения (527 мг, 3,19 ммоль, выход 58,5%) в виде твердого вещества оранжево-розового цвета. R_f = 0,25 (50% EtOAc в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₈H₈NOS [M+H]⁺: m/z = 166,0; полученное значение: 166,1.

[00510] Этап 5. 7-хлор-3-метилтиено[2,3-с]пиридин



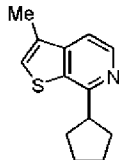
[00511] Смесь 3-метил-6H-тиено[2,3-с]пиридин-7-он (527 мг, 3,19 ммоль, 1,00 экв.) и POCl₃ (2,935 мг, 19,1 ммоль, 6,00 экв.) нагревали при 100 °С в течение 3 ч, после чего ЖХМС показала полное потребление исходного материала. Избыток POCl₃ выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли между 10% раствором Na₂CO₃ (20 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделили, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали 10% раствором Na₂CO₃ (10 мл), H₂O (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и испаряли в условиях пониженного давления. Маслянистый остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0–50% EtOAc в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (332 мг, 1,81 ммоль, выход 56,7%) в виде желтого твердого вещества. R_f = 0,3 (50% EtOAc в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₈H₇ClNS [M+H]⁺: m/z = 184,0; полученное значение: 184,1.

[00512] Этап 6. 7-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-метилтиено[2,3-с]пиридин



[00513] Суспензию 7-хлор-3-метилтиено[2,3-*c*]пиридина (332 мг, 1,81 ммоль, 1,00 экв.), 2-(циклопентен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (526 мг, 2,71 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.) и K₃PO₄ (1,535 г, 7,23 ммоль, 4,00 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разделяли между H₂O (30 мл) и EtOAc (15 мл). Органический слой отделили и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0–25% МТВЕ в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (308 мг, 1,43 ммоль, выход 79,0%) в виде бесцветного масла. R_f = 0,4 (30% МТВЕ в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₁₃H₁₄NS [M+H]⁺: m/z = 216,1; полученное значение: 216,0.

[00514] Этап 7. 7-Циклопентил-3-метилтиено[2,3-*c*]пиридин



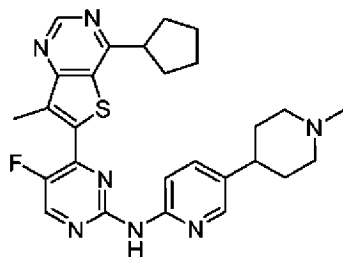
[00515] Раствор 7-(циклопентен-1-ил)-3-метилтиено[2,3-*c*]пиридина (308 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (5 мл) охлаждали при 0 °С. Добавляли Pd/C (10% масс. Pd, 31 мг, 0,29 ммоль) и реакционную колбу вакуумировали и промывали газообразным водородом. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Твердые материалы отфильтровывали через слой целита, и осадок на фильтре промывали MeOH (5 мл × 2). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем (0–25% МТВЕ в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (305 мг, 1,40 ммоль, выход 98,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. R_f = 0,3 (25% МТВЕ в гептанах). Расчетное значение ЖХМС для C₁₃H₁₆NS [M+H]⁺: m/z = 218,1; полученное значение: 218,0.

[00516] Этап 8. 4-(7-Циклопентил-3-метилтиено[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

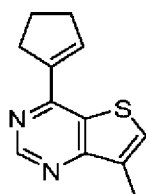
[00517] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур,

аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{31}FN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 504,2$; полученное значение: 504,0.

Пример 49. 4-(4-Циклопентил-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

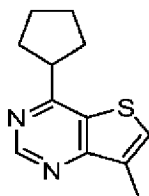


[00518] Этап 1. 4-(Циклопент-1-ен-1-ил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин



[00519] 4-Хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин (800 мг, 4,33 ммоль), 2-(циклопентен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,37 мл, 6,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (169 мг, 0,26 ммоль) и K_3PO_4 (3679 мг, 17,33 ммоль) отмеряли в вials вместимостью 40 мл. Затем добавляли 1,4-диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Смесь продували N_2 в течение 2 минут. Затем ее нагревали в течение ночи. Смесь разводили водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 . Раствор концентрировали досуха и остаток очищали с помощью автоматической системы колоночной флеш-хроматографии на загруженной колонке с силикагелем (40 г) с использованием $EtOAc$ в гептанах (5–70%) с получением указанного в заголовке соединения (840 мг, 3,88 ммоль, выход 89,6%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{13}N_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 217,08$; полученное значение: 217,04.

[00520] Этап 2. 4-циклопентил-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин



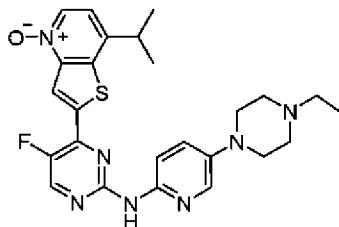
[00521] К суспензии 4-(циклопентен-1-ил)-7-метилтиено[3,2-d]пиримидина (800,0 мг, 3,7 ммоль) и Pd/C (5% масс. Pd , 100,0 мг, 0,94 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 3 капли $AcOH$. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере H_2 . Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с

силикагелем (0–30% EtOAc/гептан с содержанием 0,1% Et₃N) для указанного в заголовке соединения (720 мг, 3,30 ммоль, выход 89,2%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₁₂H₁₅N₂S [M+H]⁺: m/z = 219,10; полученное значение: 219,08.

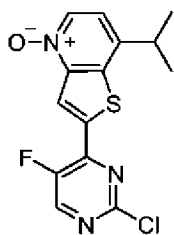
[00522] Этап 3. 4-(4-Циклопентил-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

[00523] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 9,50–9,05 (м, 1H), 9,04–8,91 (м, 1H), 8,46–8,30 (м, 2H), 7,68–7,55 (м, 1H), 3,67 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,22 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,75 (дд, J = 14,4, 3,1 Гц, 2H), 2,44–1,78 (м, 12H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₇H₃₀FN₇S [M+H]⁺: m/z = 504,23; полученное значение: 504,03.

Пример 50. N-[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(4-оксидо-7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин



[00524] Этап 1. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-оксидо-7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-4-иум



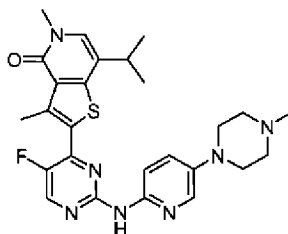
[00525] Смесь 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридина (20,0 мг, 0,06 ммоль) и *m*CPBA (16,82 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакцию гасили H₂O (2 мл) и экстрагировали ДХМ (2 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с использованием подвижной фазы от 20% до 100% MeCN/H₂O (t_{tr} = 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 43%) в виде ярко-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,33–3,17 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

[00526] Этап 2. N-[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(4-оксидо-7-

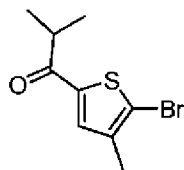
пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-4-иум-2-ил)пиримидин-2-амин

[00527] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этап 5. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 9,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4,05–3,86 (м, 2H), 3,85–3,64 (м, 2H), 3,40–3,24 (м, 7H), 1,49 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,43 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 494,2/495,2$; полученное значение 494,1/495,3.

Пример 51. 2-[5-Фтор-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-4-он

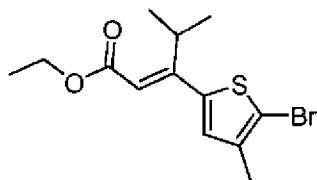


[00528] Этап 1. 1-(5-Бром-4-метилтиофен-2-ил)-2-метилпропан-1-он



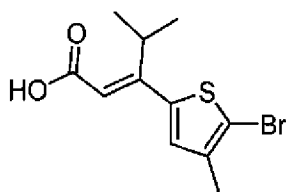
[00529] К суспензии хлорида алюминия (1,66 г, 12,43 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли изобутирилхлорид (1,32 г, 12,43 ммоль), затем медленно добавляли 2-бром-3-метилтиофен (2,0 г, 11,3 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (20 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc /гептанов (0–10%) с получением указанного в заголовке соединения (2,11 г, выход 75,2%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,39 (с, 1H), 3,35–3,19 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,21 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).

[00530] Этап 2. Этил (E)-3-(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)-4-метилпент-2-еноат



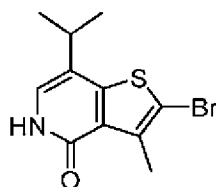
[00531] К суспензии гидрида натрия (407,8 мг, 10,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли триэтилфосфонацетат (2,11 г, 9,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, а затем перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор 1-(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)-2-метилпропан-1-она (2,1 г, 8,5 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 суток. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (2,01 г), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[00532] Этап 3. (E)-3-(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)-4-метилпент-2-еновая кислота



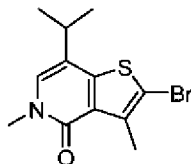
[00533] К раствору этил(E)-3-(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)-4-метилпент-2-еноата (2,01 г, 6,3 ммоль) в метаноле (10 мл) по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (1,26 г, 31,52 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl (20 мл). Слой отделяли, и экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[00534] Этап 4. 2-Бром-3-метил-7-пропан-2-ил-5Н-тиено[3,2-с]пиридин-4-он



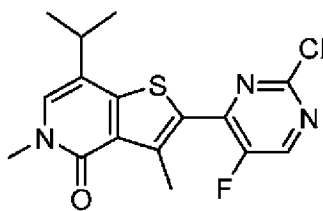
[00535] К раствору (E)-3-(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)-4-метилпент-2-еновой кислоты (1,30 г, 4,50 ммоль) и триэтиламина (1,93 г, 13,49 ммоль) в дифениловом эфире (10 мл) по каплям добавляли дифенилфосфорилазид (1,86 г, 6,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и нагревали при 180 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором NaOH (10 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Реакцию экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5–90%) с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, выход 35,0%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,75 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,00–2,76 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,31 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

[00536] Этап 5. 2-Бром-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-4-он



[00537] К раствору 2-бром-3-метил-7-пропан-2-ил-5H-тиено[3,2-с]пиридин-4-она (105,0 мг, 0,37 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат цезия (239,1 мг, 0,73 ммоль) с последующим добавлением йодметана (104,2 мг, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5–70%) с получением указанного в заголовке соединения (75,0 мг, выход 68,1%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,03 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,00–2,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

[00538] Этап 6. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-4-он

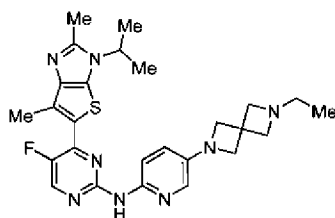


[00539] К раствору 2-бром-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-4-она (130,0 мг, 0,43 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (164,9 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли KOAc (127,5 мг, 1,3 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия (1 : 1) (31,7 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Реакцию охлаждали до комн. темп. и добавляли раствор K₃PO₄ (275,8 мг, 1,3 ммоль) в воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Затем добавляли 2,6-дихлор-5-фторурацил (108,4 мг, 0,65 ммоль) и 1,1'-[бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (31,7 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение ночи. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, элюируя MeCN/H₂O (20–100%) для получения указанного в заголовке соединения (14,1 мг, выход 9,2%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₆H₁₆ClFN₃OS [M+H]⁺: m/z = 352,07/354,07; полученное значение: 352,0/353,9.

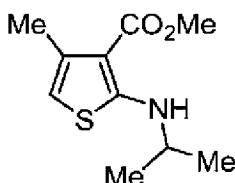
[00540] Этап 7. 2-[5-Фтор-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-4-он

[00541] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этап 5. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 4,00–3,10 (м, 8H), 3,05–2,93 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 1,40 (д, J = 7,0 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₃₁FN₇OS [M+H]⁺: m/z = 508,2/509,2; полученное значение: 508,2/509,4.

Пример 52. 4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

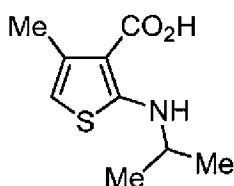


[00542] Этап 1. Метил 2-(изопропиламино)-4-метилтиофен-3-карбоксилат



[00543] Триацетоксиборгидрид натрия (13,5 г, 63,7 ммоль) добавляли порциями к смеси метил-2-амино-4-метилтиофен-3-карбоксилата (7,27 г, 42,5 ммоль), 2-метоксипроп-1-ена (4,6 г, 63,7 ммоль) и уксусной кислоты (3,64 мл, 63,7 ммоль) в ДХЭ (140 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь медленно вливали в 10% раствор Na_2CO_3 (водн.) и перемешивали до прекращения выделения газа (30 мин). Органический слой отделили, и водный слой экстрагировали ДХМ (60 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали 10% Na_2CO_3 (водн.) (60 мл), водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл); высушивали над Na_2SO_4 ; фильтровали; и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–10% МТВЕ/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (7,81 мг, 36,6 ммоль, выход 86,1%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 214,1$; полученное значение: 214,2.

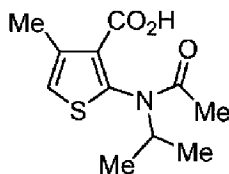
[00544] Этап 2. 2-(Изопропиламино)-4-метилтиофен-3-карбоновая кислота



[00545] Раствор NaOH (8,78 г, 220 ммоль) в воде (70 мл) добавляли к раствору метил-2-(изопропиламино)-4-метилтиофен-3-карбоксилата (7,81 г, 36,6 ммоль) в метаноле (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 18 ч. Органический растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Оставшуюся водную смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до pH 3 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью МТВЕ (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с

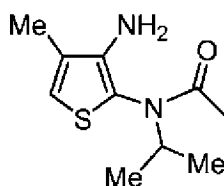
получением указанного в заголовке соединения (6,26 г, 31,4 ммоль, выход 85,8%) в виде твердого вещества янтарного цвета, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{14}NO_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 200,1$; полученное значение: 200,1.

[00546] Этап 3. 2-(*N*-изопропилацетиамидо)-4-метилтиофен-3-карбоновая кислота



[00547] К смеси 2-(изопропиламино)-4-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (6,26 г, 31,4 ммоль) по каплям добавляли уксусный ангидрид (7,43 мл, 78,6 ммоль), триэтиламин (13,1 мл, 94,3 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (0,38 г, 3,14 ммоль) в ДХМ (60 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор светло-янтарного цвета перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь вливали в воду (80 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (4,71 г, 19,5 ммоль, выход 62,1%) в виде желтого вязкого масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 242,1$; полученное значение: 242,1.

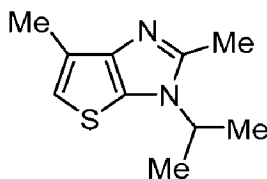
[00548] Этап 4. *N*-(3-Амино-4-метилтиофен-2-ил)-*N*-изопропилацетиамид



[00549] К смеси 2-(*N*-изопропилацетиамидо)-4-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (4,71 г, 19,5 ммоль) и триэтиламина (8,15 мл, 58,5 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл), по каплям добавляли дифенилфосфорилазид (8,05 г, 29,2 ммоль) в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (25 мл) и нагревали реакционную смесь при 100 °С в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2 н. NaOH (водн.) (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения,

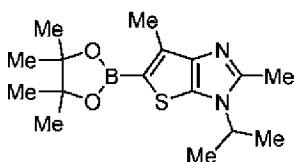
которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{17}N_2OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 213,1$; полученное значение: 213,1.

[00550] Этап 5. 3-Изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено [2,3-d]имидазол



[00551] К раствору неочищенного *N*-(3-амино-4-метилтиофен-2-ил)-*N*-изопропилацетамида (с этапа 4) в толуоле (40 мл) медленно добавляли $POCl_3$ (3,29 мг, 21,5 ммоль) при комнатной температуре, а затем смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь налили на ледяной 10% Na_2CO_3 (водн.) при интенсивном перемешивании. Органический слой отделили и водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$ (40 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали 10% Na_2CO_3 (водн.) (40 мл) и солевым раствором (40 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–75% $EtOAc$ /гептаны с 0,1% NEt_3) с получением указанного в заголовке соединения (2,88 г, 14,8 ммоль, выход 75,9% в течение двух этапов) в виде красного масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{15}N_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 195,1$; полученное значение: 195,1.

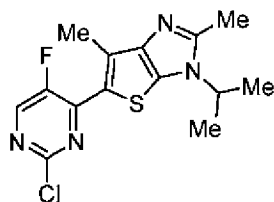
[00552] Этап 6. 3-изопропил-2,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3Н-тиено [2,3-d]имидазол



[00553] Раствор диизопиламида лития (5,43 мл, 41,0 ммоль) (2,0 М в ТГФ/этилбензоле/гексанах) добавляли по каплям к смеси 3-изопропил-2,6-диметил-3Н-[2,3-d]имидазола (1,60 г, 8,21 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,19 мл, 20,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С. Через 4 ч реакционную смесь гасили добавлением по каплям насыщ. NH_4Cl (водн.) (75 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали с помощью $EtOAc$ (75 мл \times 3) и 1 : 1 $CHCl_3/iPrOH$ (75 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{16}H_{26}BN_2O_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 321,2$; полученное значение: 321,1.

[00554] Этап 7. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-2,6-диметил-3Н-

тиено[2,3-*d*]имидазол

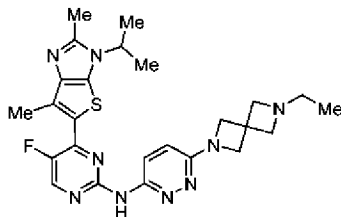


[00555] Суспензию 2,6-дихлор-5-фторурацила (1,77 г, 10,6 ммоль), 3-изопропил-2,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3H-тиено[2,3-*d*]имидазола (из этапа 6), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (323 мг, 0,44 ммоль) и K_3PO_4 (7,50 г, 35,4 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–75% EtOAc/гептаны, содержащие 0,1% NEt_3), а затем повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C_{18} (15–60% MeCN/ H_2O с содержанием 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения в виде его соли TFA (1,57 г, 3,58 ммоль, выход 43,7% для двух этапов) в виде твердого вещества желтого цвета. Расчетное значение ЖХМС для $C_{14}H_{15}ClFN_4S$ $[M+H]^+$: $m/z = 325,1$; полученное значение: 325,0.

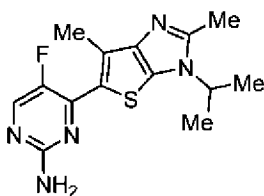
[00556] Этап 8. 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

[00557] Суспензию 5-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-*d*]имидазола, соль TFA (500 мг, 1,14 ммоль), xPhos Pd G2 (121 мг, 0,15 ммоль), K_3PO_4 (980 мг, 4,62 ммоль) и 5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-амин (437 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и DMSO (1 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли MeOH (5 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C_{18} (5–40% MeCN/ H_2O , с содержанием 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения в виде его соли TFA (701 мг, 0,955 ммоль, выход 62,0%). 1H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,47 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 9,1, 2,9$ Гц, 1H), 4,81–4,76 (м, 1H), 4,41 (с, 4H), 4,16 (с, 4H), 3,30 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,62 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,26 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{32}FN_8S$ $[M+H]^+$: $m/z = 507,2$; полученное значение: 506,9.

Пример 53. 6-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-(5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин

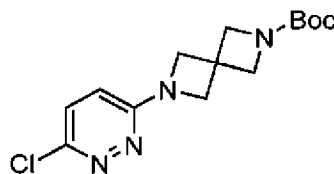


[00558] Этап 1. 5-Фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



[00559] К суспензии 5-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазола (138 мг, 0,426 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) добавляли водный раствор NH₄OH (2,0 мл, 0,42 ммоль, 33%). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в герметичной пробирке в течение 2 суток. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (15–60% MeCN/H₂O с содержанием 0,1% TFA) для получения указанного в заголовке соединения в виде его соли TFA (122 мг, 0,291 ммоль, выход 68,4%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₁₄H₁₇FN₅S [M+H]⁺: m/z = 306,1; полученное значение: 305,9.

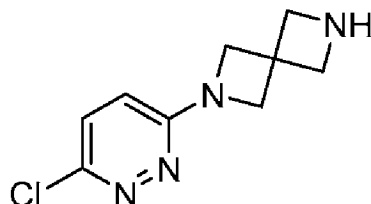
[00560] Этап 2. трет-Бутил 6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[00561] К раствору 3,6-дихлорпиридазина (500 мг, 3,36 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (665 мг, 3,36 ммоль), K₃PO₄ (2,14 г, 10,1 ммоль) и XPhos Pd G2 (264 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3).

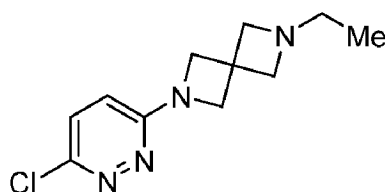
Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10–90% EtOAc /гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (545 мг, 1,75 ммоль, выход 52,1%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 311,1, 313,1$; полученное значение 311,1, 313,0.

[00562] Этап 3. 2-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



[00563] К раствору трет-бутил 6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (545 г, 1,75 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TFA (5,0 мл, 65 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,66 ммоль, выход 94,9%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 211,0$; полученное значение: 211,1.

[00564] Этап 4. 2-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



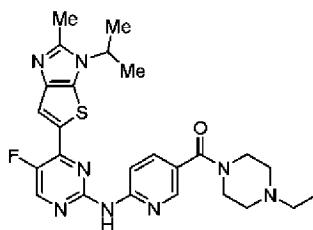
[00565] К раствору 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (350 мг, 1,66 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли триэтиламин (0,46 мл, 3,32 ммоль), ацетальдегид (365 мг, 8,31 ммоль), уксусную кислоту (100 мг, 1,66 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,04 г, 16,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали полученную смесь с использованием этилацетата (5 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,26 ммоль, выход 75,9%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 239,1$; полученное значение: 239,2.

[00566] Этап 5. 6-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-(5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин

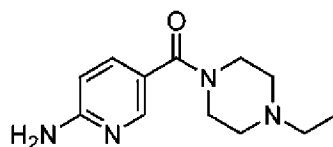
[00567] Суспензию 5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-

ил)пиримидин-2-амин (53 мг, 0,17 ммоль), 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептана (38 мг, 0,16 ммоль), натрия *трет*-бутоксид (61 мг, 0,63 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (7,2 мг, 0,010 ммоль, CAS: 1470372-59-8) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeOH (2 мл). Твердые соли удаляли посредством фильтрации, и очищали остаток посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 (6–80% MeCN/H₂O с содержанием 0,1% TFA) для получения указанного в заголовке соединения в виде его соли TFA (25 мг, 0,034 ммоль, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,03–4,97 (м, 1H), 4,55–4,29 (м, 8H), 3,28–3,23 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,69 (д, *J* = 3,1 Гц, 3H), 1,66 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,22 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₃₁FN₉S [M+H]⁺: m/z = 508,2; полученное значение: 508,0.

Пример 54. (4-Этилпиперазин-1-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон



[00568] Этап 1. (6-Аминопиридин-3-ил)(4-этилпиперазин-1-ил)метанон

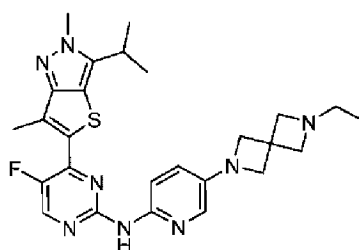


[00569] К раствору 6-аминоникотиновой кислоты (200 мг, 1,45 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,1 мл, 1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли 1-этилпиперазин (0,19 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Добавляли воду (10 мл) и твердый NaHCO₃ для доведения pH до > 8. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–100% MeCN/H₂O) для получения указанного в заголовке соединения (149 мг, 0,637 ммоль, выход 43,9%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₂H₁₉N₄O [M+H]⁺: m/z = 235,3; полученное значение: 235,2.

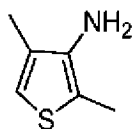
[00570] Этап 2. (4-Этилпиперазин-1-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон

[00571] Соль TFA указанного в заголовке соединения синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этап 8. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,69 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,53–8,49 (м, 1H), 8,19 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 5,10–4,91 (м, 1H), 3,88–3,34 (м, 6H), 3,30–3,15 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 1,71 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,40 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 509,2$; полученное значение: 509,0.

Пример 55. 4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиридин-2-амин

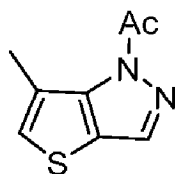


[00572] Этап 1. 2,4-Диметилтиофен-3-амин



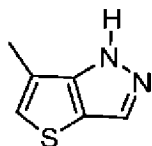
[00573] Раствор метил-3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилата (30,0 г, 175 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли в течение 10 мин в перемешиваемый раствор алюмогидрида лития (13,3 г, 350 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) при 80 °С. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли МТВЕ (300 мл). Реакцию гасили посредством последовательного добавления воды (60 мл), 15% NaOH (водн.) (60 мл) и воды (180 мл). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл \times 2), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (23,0 г, 181 ммоль) в виде оранжевого масла. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$, рассчитанное для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NS}$: 128,1; полученное значение: 128,0.

[00574] Этап 2. 1-(6-Метилтиено[3,2-с]пиразол-1-ил)этанон



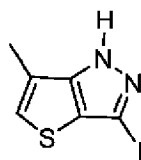
[00575] К раствору 2,4-диметилтиофен-3-амина (23,0 г, 181 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли KOAc (17,74 г, 180,8 ммоль) и по каплям — уксусный ангидрид (34,18 мл, 361,6 ммоль). После нагревания до 80 °С по каплям добавляли изоамилнитрит (36,15 мл, 271,2 ммоль) в течение 10 мин. Затем смесь нагревали при 95 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NaHCO₃ (водн.) (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (5–30% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (31,9 г, 177 ммоль, выход 97,8%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (колонка C18; 0,8 мл/мин; MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты; 5% — 1 мин, 5–95% — 4 мин, 95% — 2 мин) t_R = 3,57 мин. Расчетное значение ЖХМС для C₆H₇N₂S [M+H-COCH₃]⁺: m/z = 139,0; полученное значение: 138,9.

[00576] Этап 3. 6-Метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол



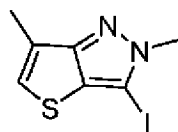
[00577] К раствору 1-(6-метилтиено[3,2-с]пиразол-1-ил)этанона (31 г, 0,17 моль) в этаноле (120 мл) и воде (120 мл) добавляли конц. HCl (143 мл, 1,72 моль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и гасили реакцию с использованием NaHCO₃ для получения pH 8–9. Реакционную смесь экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (3–30% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (23 г, 0,16 моль, выход 95%) в виде липкого коричневого твердого вещества. ЖХМС (колонка C18; 0,8 мл/мин; MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты; 5% — 1 мин, 5–95% — 4 мин, 95% — 2 мин) t_R = 3,32 мин. Расчетное значение ЖХМС для C₆H₇N₂S [M+H]⁺: m/z = 139,0; полученное значение: 138,9.

[00578] Этап 4. 3-Йод-6-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразол



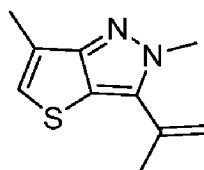
[00579] К раствору 6-метил-1*H*-тиено[3,2-*c*]пиразола (22 г, 160 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли K_2CO_3 (48,4 г, 350 ммоль) и йод (44,5 г, 175 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили добавлением 10% $Na_2S_2O_3$ (водн.) (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, профильтровали и сконцентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (37 г, 140 ммоль, выход 88%) в виде красного твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_6H_6IN_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 264,9$; полученное значение: 264,8.

[00580] Этап 5. 3-Йод-2,6-диметилтиено[3,2-*c*]пиразол



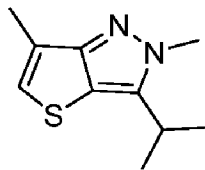
[00581] Суспензию 3-йод-6-метил-1*H*-тиено[3,2-*c*]пиразола (30 г, 114 ммоль) и $NaHCO_3$ (19,1 г, 227 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавляли в виалу, загруженную тетрафторборатом триметиллоксония (17,6 г, 119 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь гасили водой (200 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3), и объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (5–50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (29 г, 100 ммоль, выход 92%). Расчетное значение ЖХМС для $C_7H_8IN_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 278,9$; полученное значение: 278,8.

[00582] Этап 6. 2,6-Диметил-3-проп-1-ен-2-илтиено[3,2-*c*]пиразол



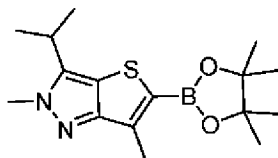
[00583] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этап 1. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{13}N_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 193,1$; полученное значение: 193,0.

[00584] Этап 7. 2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол



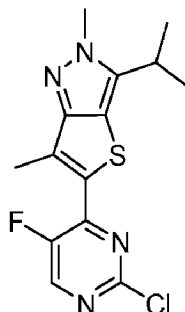
[00585] К перемешанному раствору 2,6-диметил-3-проп-1-ен-2-илтиено[3,2-с]пиразола (14 г, 73 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли 5% Pd/C (0,77 г, 7,3 ммоль). В реакционный сосуд загружали H_2 , и реакционную смесь перемешивали в смесительной колбе Парра в течение 3 суток. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (5–30% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (11,8 г, 60,7 ммоль, выход 83,1%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{15}N_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 195,1$; полученное значение: 195,0.

[00586] Этап 8. 2,6-Диметил-3-пропан-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиено[3,2-с]пиразол



[00587] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 52, этап 6. Расчетное значение ЖХМС для $C_{16}H_{26}BN_2O_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 321,2$; Наблюдаемое значение: 321,0.

[00588] Этап 9. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол



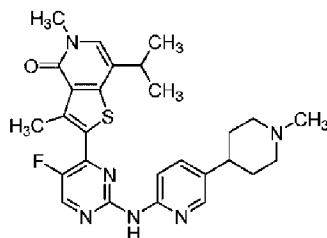
[00589] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 52, этап 7. Расчетное значение ЖХМС для $C_{14}H_{15}ClFN_4S$ $[M+H]^+$: $m/z = 325,1, 327,1$; полученное значение: 324,8, 326,8.

[00590] Этап 10. 4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(6-этил-

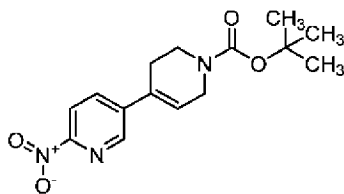
2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

[00591] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этап 8. При очистке посредством хроматографии на силикагеле (1–10% MeOH/ДХМ) и рекристаллизации в EtOAc получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (с, 1H), 8,62 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,9, 3,0$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (с, 4H), 3,91 (с, 4H), 3,40–3,25 (м, 1H), 2,87 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,40 (д, $J = 3,4$ Гц, 3H), 1,32 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,99 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₃₂FN₈S [M+H]⁺: $m/z = 507,2$; полученное значение: 507,0.

Пример 56. 2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он



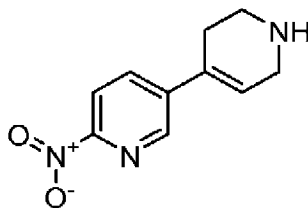
[00592] Этап 1. трет-Бутил-6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат



[00593] *N*-бок-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты сложный пинаколовый эфир (12,0 г, 38,8 ммоль), 5-бром-2-нитропиридин (7,80 г, 38,4 ммоль), карбонат натрия (15,9 г, 115 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (2,51 г, 3,84 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (120 мл) и воде (40,0 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гептанах (10–60% с 0,1% Et₃N) с получением указанного в заголовке соединения (9,20 г, 30,1 ммоль, выход 78,4%) в виде коричневого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₁₅H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺: $m/z = 306,1$; полученное

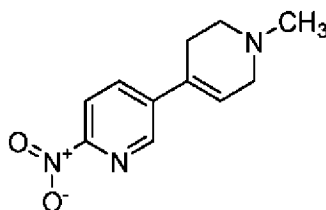
значение: 306,1.

[00594] Этап 2. 6-Нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин



[00595] трет-Бутил 6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2*H*)-карбоксилат (11,0 г, 36,0 ммоль) растворяли в ДХМ (30,0 мл) и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (10,0 мл, 131 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли водой (10,0 мл). Раствор лиофилизировали и использовали без дополнительной очистки с получением неочищенной соли ТФА указанного в заголовке соединения (18,6 г) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{12}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 206,1$; полученное значение: 206,0.

[00596] Этап 3. 1'-Метил-6-нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин

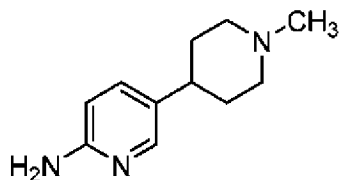


[00597] Формальдегид (24,9 мл, 335 ммоль, 37% масс. в H_2O) и неочищенную соль ТФА 6-нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридина (18,6 г) растворяли в ДХМ (60 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем реакцию охлаждали до 0 °С. По частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (14,2 г, 66,9 ммоль) при 0 °С. Полученной реакционной смеси давали прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщ. водным раствором гидрокарбоната натрия (60,0 мл) и добавляли карбонат натрия до тех пор, пока не было отмечено прекращение выделения газа. Органическую фазу отделяли, и водный слой экстрагировали с использованием ДХМ (30,0 мл \times 2). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Реакционную последовательность на этапах 2–3 повторяли с дополнительной частью трет-бутил 6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2*H*)-карбоксилата (2,5 ммоль на этапе 2), и неочищенный материал из обеих последовательностей объединяли для очистки. При очистке посредством хроматографии

на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ (0–50%) получали свободное основание указанного в заголовке соединения (8,10 г, 36,9 ммоль, выход в течение двух этапов) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,29–8,16 (м, 2H), 6,57 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,09–3,03 (м, 2H), 2,60–2,52 (м, 4H), 2,27 (с, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 220,1$; полученное значение: 220,0.

[00598] Свободное основание растворяли в EtOAc (50,0 мл), ДХМ (5,00 мл) и MeOH (5,00 мл). Затем добавляли раствор HCl (37,0 мл, 74,0 ммоль, 2 н. в *i*PrOAc). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок собирали путем фильтрации и высушивали при пониженном давлении с получением соли HCl указанного в заголовке соединения (9,46 г, 32,4 ммоль, выход 90,1%) в виде белого твердого вещества.

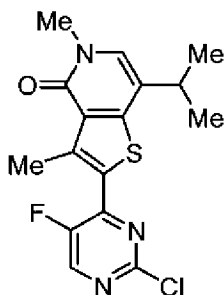
[00599] Этап 4. 5-(1-Метилпиперидин-4-ил)-пиридин-2-амин



[00600] В реакционном сосуде вместимостью 500 мл 1'-метил-6-нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин, соль HCl (9,46 г, 32,4 ммоль) растворяли в MeOH (150 мл). Палладий на углеродном носителе (0,875 г, 0,822 ммоль, 10% масс.) и ледяную уксусную кислоту (1,00 мл, 17,5 ммоль) последовательно добавляли при комнатной температуре. Реакционный сосуд герметизировали в смесительной колбе Парра, и в сосуд загружали водород (60 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь смешивали в течение ночи. Атмосферу водорода удаляли, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Темный остаток растворяли в ДХМ (30,0 мл) и нейтрализовали гидроксидом натрия (3,39 г, 84,8 ммоль). Органический слой промывали водой (30,0 мл \times 2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ (0–50% с 0,1% Et₃N) с получением указанного в заголовке соединения (6,10 г, 31,9 ммоль, выход 98,5%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,74 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 2,81 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,40–2,16 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,00–1,75 (м, 2H), 1,64–1,47 (м, 4H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 192,1$; полученное значение: 192,1.

[00601] Этап 5. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-

с]пиридин-4(5H)-он



[00602] Бутиллитий (5,20 мл, 13,0 ммоль, 2,5 М в гексанах) добавляли по каплям к раствору 2-бром-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридина-4(5H)-она (2,60 г, 8,66 ммоль, пример 51, этап 5) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C . Затем одной порцией добавляли 2-хлор-5-фторпиримидин (1,38 г, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) и разбавляли ДХМ (30,0 мл). Смеси позволяли прогреться до комнатной температуры и разделяли две фазы. Органический слой удаляли, и водный слой экстрагировали с использованием ДХМ (30,0 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали.

[00603] К неочищенному остатку в ТГФ (30,0 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициан-п-бензохинон (1,86 г, 8,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30,0 мл), промывали горячим карбонатом натрия (10% масс. водн.). (30,0 мл \times 2), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–100% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (1,35 г, 2,90 ммоль, выход 35,3%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 352,1, 354,1$; полученное значение: 352,0, 353,9.

[00604] Этап 6. 2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он

[00605] К раствору 2-(2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она, соли TFA (1,20 г, 2,58 ммоль) и 5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-амина (0,783 г, 4,09 ммоль) в 1,4-диоксане (24,0 мл) добавляли K_3PO_4 (2,17 г, 10,2 ммоль) и XPhos Pd G2 (268 мг, 0,341 ммоль, CAS 1310584-14-5). Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь дегазировали с помощью N_2 (3 раза). Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и

концентрировали в условиях пониженного давления. Темный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (10–50% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. Соль TFA нейтрализовали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (20,0 мл), и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (20,0 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в 1 н. HCl (2,20 мл, 2,20 ммоль, 1,05 экв.), и растворитель удаляли лиофилизацией с получением соли HCl указанного в заголовке соединения (1,21 г, 2,23 ммоль, выход 86,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (уш. с., 1H), 10,31 (уш. с., 1H), 8,75 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,21 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,20–2,97 (м, 2H), 2,95–2,84 (м, 2H), 2,77 (д, *J* = 4,3 Гц, 3H), 2,69 (д, *J* = 3,5 Гц, 3H), 2,06–1,93 (м, 4H), 1,31 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₇H₃₂FN₆OS [M+H]⁺: *m/z* = 507,2; полученное значение: 507,2.

Примеры 57–61

[00606] Примеры, перечисленные в **таблице 4-1** синтезируют в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 51 и примере 56.

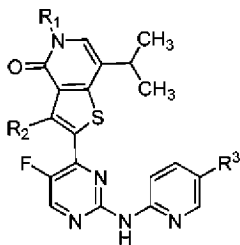


Таблица 4-1. Примеры 57–61.

Пример	R ¹	R ²	R ³	ЖХМС [M+H] ⁺
57	Me	Me		534,1
58	Me	H		519,9
59	Me	H		536,3

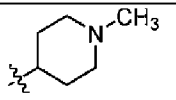
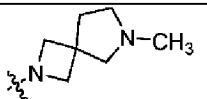
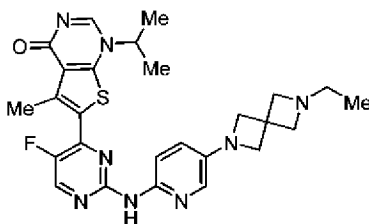
60	H	Me		493,0
61	Me	Me		533,9

Таблица 4-2. Примеры 57–61.

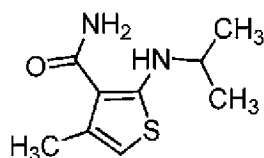
Пример	Название соединения	ЯМР
57	2-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 9,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,55–7,35 (м, 3H), 4,51 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 4,40–4,22 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,26 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,00 (п, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,84 (д, $J = 3,3$ Гц, 3H), 1,39 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).
58	2-(2-((5-(6-Этил-3,6-diazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,75 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,10–3,75 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,68–3,55 (м, 1H), 3,14–3,07 (м, 2H), 2,22 (дд, $J = 15,7, 7,8$ Гц, 2H), 1,46 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,42–1,37 (м, 3H).
59	2-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,78 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,52–3,02 (м, 10H), 2,96 (п, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,34 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

60	2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-он, соль ТФА	¹ Н ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,80 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1Н), 8,31 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,3 Гц, 1Н), 8,27 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1Н), 7,60 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 3,68 (д, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2Н), 3,27–2,95 (м, 4Н), 2,94 (с, 3Н), 2,86 (д, <i>J</i> = 3,2, 3Н), 2,23 (д, <i>J</i> = 14,2 Гц, 2Н), 2,14–1,94 (м, 2Н), 1,39 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6Н).
61	2-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-он, соль ТФА	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,72 (с, 1Н), 10,13 (с, 1Н), 8,75 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1Н), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1Н), 7,59 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,34 (дд, <i>J</i> = 9,1, 3,0 Гц, 1Н), 3,99–3,89 (м, 3Н), 3,90–3,79 (м, 2Н), 3,66–3,54 (м, 1Н), 3,51 (с, 3Н), 3,29 (дд, <i>J</i> = 12,0, 7,2 Гц, 1Н), 3,20–3,04 (м, 1Н), 2,90 (п, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1Н), 2,85 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3Н), 2,70 (д, <i>J</i> = 3,4 Гц, 3Н), 2,44 (тд, <i>J</i> = 8,5, 4,2 Гц, 1Н), 2,26 (дт, <i>J</i> = 13,6, 8,4 Гц, 1Н), 1,31 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6Н).

Пример 62. 6-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-д]пиримидин-4(1Н)-он

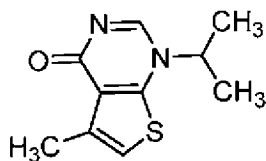


[00607] Этап 1. 2-(Изопропиламино)-4-метилтиофен-3-карбоксамид



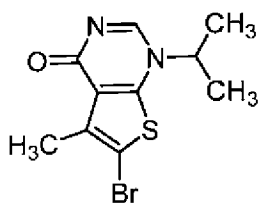
[00608] Триацетоксиборгидрид натрия (4,24 г, 20,0 ммоль) добавляли порциями к раствору 2-амино-4-метилтиофен-3-карбоксамид (1,56 г, 10,0 ммоль), 2-метоксипроп-1-ена (1,92 мл, 20,0 ммоль) и уксусной кислоты (1,14 мл, 20,0 ммоль) в ДХЭ (40,0 мл) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч. В реакционную смесь порциями добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (1,70 г, 8,00 ммоль). Реакционную суспензию затем перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно вливали в 10% раствор карбоната натрия (водн.) (100 мл) и перемешивали до прекращения выделения газа. Органический слой отделяли, и экстрагировали водный слой с использованием ДХМ (50 мл) и EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гексанах (20%) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 1,66 ммоль, выход 16,6%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{15}N_2OS [M+H]^+$: $m/z = 199,1$; полученное значение: 199,0.

[00609] Этап 2. 1-Изопропил-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-он



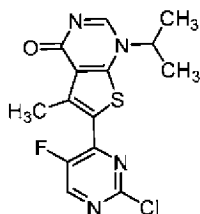
[00610] К раствору 2-(изопропиламино)-4-метилтиофен-3-карбоксамид (180 мг, 0,908 ммоль) в триметилортоформате (1,00 мл) добавляли муравьиную кислоту (34,0 мкл, 0,908 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в 10% раствор бикарбоната натрия (водн.). Органический слой отделили, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ (10%) с получением указанного в заголовке соединения (72,0 мг, 0,346 ммоль, выход 38,1%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{13}N_2OS [M+H]^+$: $m/z = 209,1$; полученное значение: 209,0.

[00611] Этап 3. 6-Бром-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-он



[00612] *N*-бромсукцинимид (26,2 мг, 0,149 ммоль) добавляли к смеси 1-изопропил-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она (31,0 мг, 0,149 ммоль) и трифторметансульфоната индия (III) (8,4 мг, 0,015 ммоль) в ДХЭ (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ (10%) с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг, 0,111 ммоль, выход 74,9%) в виде темно-зеленого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₁₀H₁₂BrN₂OS [M+H]⁺: *m/z* = 287,0, 289,0; полученное значение: 287,0, 288,9.

[00613] Этап 4. 6-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-он



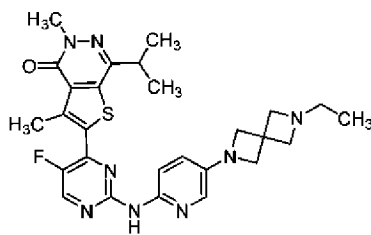
[00614] Смесь гексаметилдиолова (58,0 мкл, 0,280 ммоль), 6-бром-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она (40,0 мг, 0,140 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (24,1 мг, 0,0200 ммоль) в 1,4-диоксане (5,00 мл) нагревали при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к смеси добавляли 2,6-дихлор-5-фторацил (69,8 мг, 0,420 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор фторида калия (16,2 мг, 0,280 ммоль) в воде (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали через слой целита, и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ (10%) с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг, 0,070 ммоль, выход

53,0%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение ЖХМС для $C_{14}H_{13}ClFN_4OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 339,0$; полученное значение: 338,9.

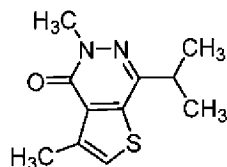
[00615] Этап 5. 6-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-он

[00616] Суспензию 6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-она (20,0 мг, 0,060 ммоль), 5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-амина (12,9 мг, 0,060 ммоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)метансульфоната (7,50 мг, 8,90 мкмоль) и карбоната цезия (38,5 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (1,50 мл) нагревали до 100 °С в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли TFA (27,1 мкл, 0,350 ммоль). Неорганические соли отфильтровывали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (8–80% MeCN/0,1% TFA (водн.) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (6,60 мг, 8,80 мкмоль, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,87–8,56 (м, 2H), 7,67 (дд, $J = 9,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,55–7,37 (м, 2H), 4,67 (п, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 4,35–4,22 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 3,27 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,82 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,72 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{30}FN_8OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 521,2$; полученное значение: 521,1.

Пример 63 2-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он



[00617] Этап 1. 7-Изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он



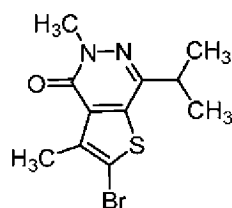
[00618] Диизопропиламид лития (4,40 мл, 8,80 ммоль, 2,0 М в THF/н-гептане/этилбензоле) добавляли по каплям в течение 10 мин до раствора 4-метил-3-тиофенкарбоновой кислоты (569 мг, 4,00 ммоль) в ТГФ (6,00 мл) при 0 °С. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор *N*-метокси-*N*,2-диметилпропанамид (0,611 мл, 4,40 ммоль) в ТГФ (3,00 мл) в течение 10 мин при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до

комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и отделяли органический слой. Водный слой промывали EtOAc (20 мл) и подкисляли с помощью 1 н. HCl (5 мл). Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток, содержащий 2-изобутирил-4-метилтиофен-3-карбоновую кислоту, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00619] Метилгидразин (0,150 мл, 2,93 ммоль) добавляли к раствору неочищенного 2-изобутирил-4-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (415 мг) в этаноле (19,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 18 ч.

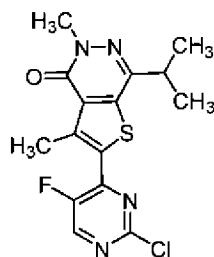
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (362 мг, 1,63 ммоль, выход 83,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,12 (п, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₁₁H₁₅N₂OS [M+H]⁺: *m/z* = 223,1; полученное значение: 223,0.

[00620] Этап 2. 2-Бром-7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-он



[00621] *N*-бромсукцинимид (304 мг, 1,71 ммоль) добавляли к раствору 7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-она (362 мг, 1,63 ммоль) в ацетонитриле (8,1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали с использованием ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гексанах (10%) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,16 ммоль, выход 71,0%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₁H₁₄BrN₂OS [M+H]⁺: *m/z* = 301,0, 303,0; полученное значение: 300,9, 302,9.

[00622] Этап 3. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-он



[00623] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 62, этап 4. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{15}ClFN_4OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 353,1, 355,0$; полученное значение: 352,9, 355,0

[00624] Этап 5. 2-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиридин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он

[00625] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 62, этап 5. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–40% MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (17,8 мг, 0,020 ммоль, выход 26,0%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,18 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,76 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J = 11,6, 6,3$ Гц, 2H), 4,20 (дд, $J = 11,6, 6,0$ Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,26–3,07 (м, 3H), 2,69 (д, $J = 3,1$ Гц, 3H), 1,34 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,06 (с, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{32}FN_8OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 535,2$; полученное значение: 535,1.

Примеры 64–75

[00626] Примеры, перечисленные в таблицах 5-1 и 5-2, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1.

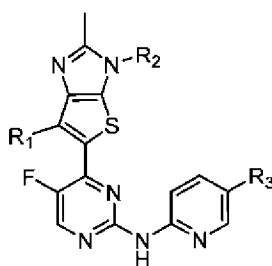


Таблица 5-1. Примеры 64–75

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	ЖХМС $[M+H]^+$
64	H	изопропил		531,0

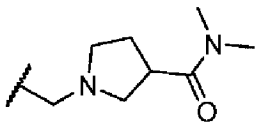
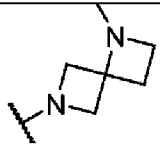
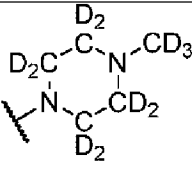
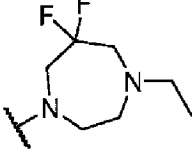
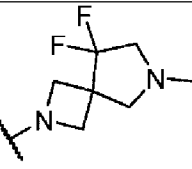
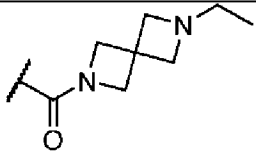
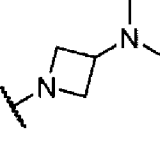
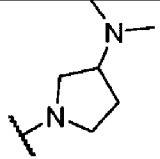
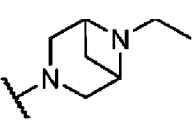
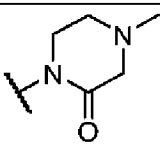
65	H	изопропил		523,2
66	Me	изопропил	H	383,0
67	Me	изопропил		492,9
68	Me	изопропил		491,9
69	Me	изопропил		544,9
70	Me	изопропил		542,8
71	H	изопропил		520,9
72	H	изопропил		466,8
73	Me	изопропил		494,7
74	H	изопропил		493,0
75	Me	изопропил		495,0

Таблица 5-2. Примеры 64–75

Пример	Название соединения	ЯМР
64	N-[5-[[4-(2,2-Дифторэтил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,78 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,07 (тт, J = 55,3, 4,0 Гц, 1H), 5,11–4,91 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,36–3,30 (м, 4H), 3,10–2,99 (м, 6H), 2,90 (с, 3H), 1,71 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
65	1-[[6-[[5-Фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метил]-N,N-диметилпирролидин-3-карбоксамид, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,68 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,02–4,98 (м, 1H), 4,55 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,62–3,47 (м, 3H), 3,15 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,07 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 1,73 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
66	4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-пиридин-2-илпиримидин-2-амин, соль TFA	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,37 (с, 1H), 8,81 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,13 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 4,85 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,62 (д, J = 3,5 Гц, 3H), 1,54 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
67	4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-[5-(1-метил-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,73 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 9,2, 3,0 Гц, 1H), 7,61–7,56 (м, 2H), 5,01–4,92 (м, 1H), 4,59 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,25 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,88 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,74 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 1,67 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

68	4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(4-этил-6,6-дифтор-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,74 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 9,7, 3,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 5,01–4,92 (м, 1H), 4,17 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 3,86 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,66 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 3,52 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,21 (к, J = 13,6, 6,4 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,73 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 1,67 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
69	4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-октадейтеро-4-(тридейтерометил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,75 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 8,3, 4,9 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,74 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 1,67 (д, J = 6,7 Гц, 6H).
70	N-[5-(5,5-Дифтор-7-метил-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил]-4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,72 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 5,01–4,89 (м, 1H), 4,33 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,06 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,98–3,86 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,83 (д, J = 1,6 Гц, 3H), 2,73 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 1,67 (д, J = 6,7 Гц, 6H).
71	(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,46 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,70 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,79 (гепт., J = 6,4, 6,0 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 27,4 Гц, 2H), 4,37–4,25 (м, 4H), 4,24–4,15 (м, 2H), 3,19–3,09 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,54 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,04 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

72	<p style="text-align: center;">N-[5-[3-(Диметиламино)азетидин-1-ил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин, соль TFA</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,68 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 9,2, 3,0 Гц, 1H), 7,59–7,53 (м, 2H), 4,96 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,35 (дк, J = 10,3, 5,1, 3,6 Гц, 3H), 4,23 (дд, J = 7,8, 3,5 Гц, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,81 (с, 3H), 1,68 (д, J = 6,7 Гц, 6H).
73	<p style="text-align: center;">N-[5-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]пиридин-2-ил]-4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин, соль TFA</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,75 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,97 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,13 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 10,6, 7,4 Гц, 1H), 3,75–3,66 (м, 2H), 3,52–3,42 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,86 (с, 3H), 2,74 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 2,69–2,63 (м, 1H), 2,46–2,35 (м, 1H), 1,68 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
74	<p style="text-align: center;">N-[5-(6-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин, соль TFA</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,71 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,06 (дт, J = 9,7, 3,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,15–3,84 (м, 4H), 3,59 (к, J = 8,0, 7,5 Гц, 1H), 3,48–3,20 (м, 2H), 3,10 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,28–2,11 (м, 1H), 1,68 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,44–1,33 (м, 3H).
75	<p style="text-align: center;">1-[6-[[4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-4-метилпиперазин-2-он, соль TFA</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,83 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 4,17–4,03 (м, 2H), 3,94 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,77–3,58 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,57 (д, J = 3,7 Гц, 3H), 1,54 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Примеры 76–92

[00627] Примеры, перечисленные в **таблицах 6-1** и **6-2** синтезируют в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 51 и примере 56.

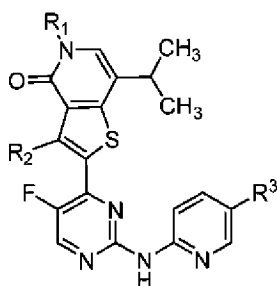

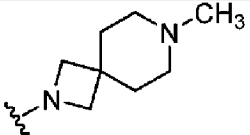
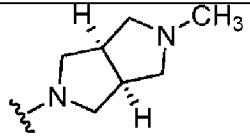
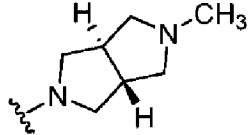
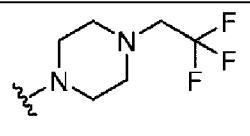
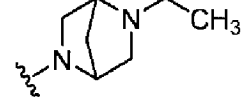
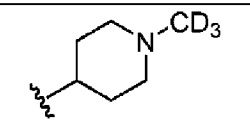


Таблица 6-1. Примеры 76-92.

Пример	R ¹	R ²	R ³	ЖХМС [M + H] ⁺
76	Me	Me		548,2
77	Me	Me		548,1
78	Me	Me		534,1
79	Me	Me		534,2
80	Me	Me		576,3
81	Me	H		520,0
82	Me	Me		510,0

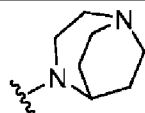
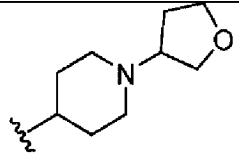
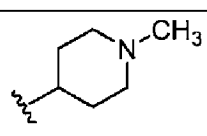
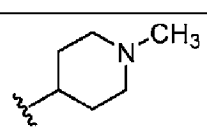
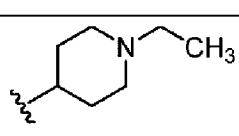
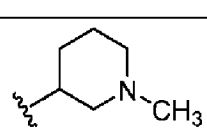
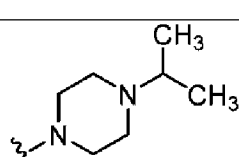
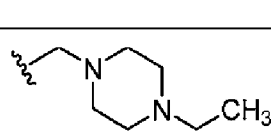
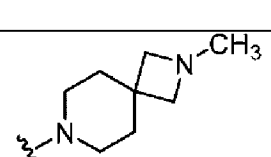
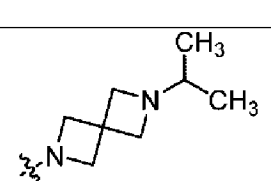
83	Me	Me		534,3
84	Me	Me		563,2
85	CD ₃	Me		510,2
86	Me	H		493,0
87	Me	Me		521,0
88	Me	Me		507,0
89	Me	Me		536,2
90	Me	Me		536,2
91	Me	Me		548,2
92	Me	Me		547,9

Таблица 6-2. Примеры 76–92.

Пример	Название соединения	ЯМР
--------	---------------------	-----

76	2-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7- диазаспиро[4.4]нонан-2- ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-7- изопропил-3,5- диметилтиено[3,2-с]пиридин- 4(5H)-он, соль TFA	—
77	2-(5-Фтор-2-((5-(7-метил-2,7- диазаспиро[3.5]нонан-2- ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-7- изопропил-3,5- диметилтиено[3,2-с]пиридин- 4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,53–7,42 (м, 3H), 3,91 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,58– 3,42 (м, 2H), 3,20–2,95 (м, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,84 (д, J = 3,2 Гц, 3H), 2,29 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 2,15–1,98 (м, 2H), 1,40 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
78	2-(5-фтор-2-((5-((3aR,6aS)-5- метилгексагидропирроло[3,4- с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-7- изопропил-3,5- диметилтиено[3,2-с]пиридин- 4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,68 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 10,05 (уш.с, 0,5H), 9,83 (уш.с, 0,5H), 8,76 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 11,2, 2,9 Гц, 1H), 7,63–7,48 (м, 2H), 3,98–3,77 (м, 1H), 3,60–3,43 (м, 5H), 3,42–3,23 (м, 4H), 3,17–3,03 (м, 2H), 2,97–2,78 (м, 5H), 2,71 (д, J = 3,3 Гц, 3H), 1,31 (д, J = 6,8 Гц, 6H).
79	2-(5-фтор-2-((5-((3aS,6aS)-5- метилгексагидропирроло[3,4- с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-7- изопропил-3,5- диметилтиено[3,2-с]пиридин- 4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,73 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,54–7,41 (м, 3H), 4,06– 3,91 (м, 1H), 3,75–3,34 (м, 5H), 3,63 (с, 3H), 3,14–2,86 (м, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,83 (д, J = 3,2 Гц, 3H), 2,79–2,52 (м, 2H), 1,39 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

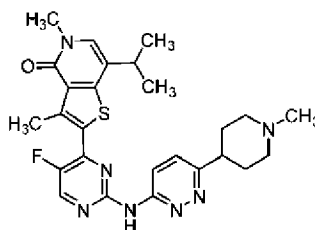
80	2-(5-Фтор-2-((5-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	—
81	2-(2-((5-(5-Этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (д, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 8,50 (д, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, <i>J</i> = 9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,66 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,57–7,45 (м, 2H), 4,85–4,70 (м, 2H), 4,59 уш.с, 1H), 3,96–3,71 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,61–3,33 (м, 3H), 3,12–2,94 (м, 1H), 2,52–2,25 (м, 2H), 1,42 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H), 1,36 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
82	2-(5-Фтор-2-((5-(1-(метил- <i>d</i> ₃)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,81 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8,35–8,26 (м, 2H), 7,64 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,75–3,65 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,30–2,98 (м, 4H), 2,86 (д, <i>J</i> = 3,3 Гц, 3H), 2,30–2,20 (м, 2H), 2,15–1,96 (м, 2H), 1,40 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H).
83	2-(2-((5-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	—
84	2-(5-Фтор-2-((5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,81 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,55–8,10 (м, 2H), 7,61 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,32–4,17 (м, 1H), 4,16–4,00 (м, 2H),

	изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	3,89 (дд, $J = 11,0, 6,3$ Гц, 1H), 3,83–3,56 (м, 6H), 3,31–3,07 (м, 3H), 3,00 (п, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,85 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 2,57–2,36 (м, 1H), 2,34–2,20 (м, 3H), 2,19–2,00 (м, 2H), 1,39 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).
85	2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метил-5-(метил- d_3)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,74 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,27–8,20 (м, 2H), 7,58 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,63 (д, $J = 12,6$ Гц, 2H), 3,20–3,07 (м, 3H), 2,98–2,92 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,80 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 2,24–2,12 (м, 2H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,34 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).
86	2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,77 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,36–8,26 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,80–3,55 (м, 5H), 3,26–3,17 (м, 2H), 3,11–3,02 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,25 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,15–1,95 (м, 2H), 1,43 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).
87	2-(2-((5-(1-Этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль HCl	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,09 (с, 2H), 8,73 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,20–2,74 (м, 8H), 2,69 (д, $J = 3,5$ Гц, 3H), 2,20–1,80 (с, 4H), 1,31 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,28–1,20 (м, 3H).

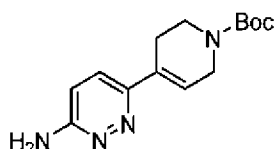
88	2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,76 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,71–3,55 (м, 5H), 3,23–3,14 (м, 2H), 3,08–2,97 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,83 (д, <i>J</i> = 3,3 Гц, 3H), 2,22–2,05 (м, 2H), 2,04–1,72 (м, 2H), 1,39 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H).
89	2-(5-Фтор-2-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль HCl	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,79 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,27 (дд, <i>J</i> = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,55 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,97 (д, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2H), 3,76–3,58 (м, 6H), 3,42–3,21 (м, 4H), 3,00 (септ, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 2,85 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 3H), 1,46 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H), 1,39 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H).
90	2-(2-((5-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,81 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,40–8,30 (м, 2H), 7,62 (д, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,32–2,95 (м, 11H), 2,86 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 3H), 1,4–1,25 (м, 9H).
91	2-(5-Фтор-2-((5-(2-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,19 (дд, <i>J</i> = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,19 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 3,92 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,28–3,15 (м, 3H), 3,09–2,91 (м, 5H), 2,83 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 3H), 2,13–1,96 (м, 4H), 1,38 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H).

92	2-(5-Фтор-2-((5-(6-изопропил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он, соль TFA	^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,53 (с, 1H), 10,36–10,07 (м, 1H), 8,73 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,66–7,46 (м, 2H), 7,29 (дд, $J = 9,1, 2,7$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J = 6,3$ Гц, 4H), 4,12 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,48–3,31 (м, 1H), 2,89 (п, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,70 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,31 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,12 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).
----	--	---

Пример 93 2-(5-фтор-2-((6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-



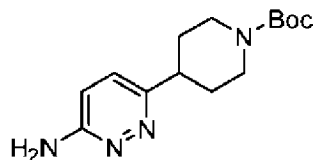
[00628] Этап 1. трет-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



[00629] N-бок-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты сложный pinaколовый эфир (2,63 г, 8,49 ммоль), 6-хлорпиридазин-3-амин (1,00 г, 7,72 ммоль), K_3PO_4 (4,92 г, 23,2 ммоль), и [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,565 г, 0,772 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (15,0 мл) и воде (5,00 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30,0 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30,0 мл \times 3). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал суспендировали в ДХМ (20,0 мл), и собирали фильтрацией твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 5,97 ммоль, выход 77,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,39 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,73 (д,

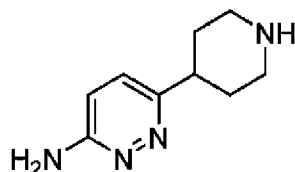
$J = 9,3$ Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,12 (к, $J = 3,1$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).

[00630] Этап 2. трет-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



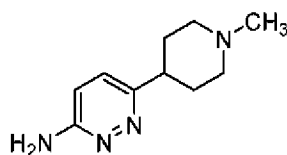
[00631] трет-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (1,60 г, 5,79 ммоль) растворяли в MeOH (30,0 мл). Последовательно добавляли палладий на углеродном носителе (0,800 г, 0,751 ммоль, 10 % масс.) и уксусную кислоту (2,00 мл, 34,8 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали в смесительной колбе Парра, и в сосуд загружали H_2 (60 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь встряхивали в течение ночи. Атмосферу водорода удаляли, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (50–100% EtOAc в гептанах, затем 0–30% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 2,19 ммоль, выход 37,8%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{14}H_{23}N_4O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 279,2$; полученное значение: 279,0.

[00632] Этап 3. 6-(Пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин



[00633] трет-Бутил-4-(6-аминопиридазин-3-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (610 мг, 2,19 ммоль) растворяли в ДХМ (6,00 мл), и медленно добавляли трифторуксусную кислоту (6,00 мл, 78,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток подвергали зеотропной ректификации с помощью толуола (5,00 мл \times 3). Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки с получением неочищенной соли TFA указанного в заголовке соединения (1,10 г) в виде бледно-желтого масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{15}N_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 179,1$; полученное значение: 179,0.

[00634] Этап 4. 6-(1-Метилпиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин

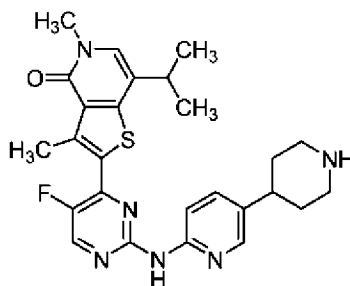


[00635] Формальдегид (1,10 мл, 14,8 ммоль, 37% масс. в H₂O), уксусную кислоту (0,845 мл, 14,8 ммоль), и неочищенную соль ТФА 6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин (1,10 г) растворяли в MeOH (20,0 мл) при комнатной температуре. По порциям добавляли цианоборгидрид натрия (0,928 г, 14,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакцию гасили водой (100 мл), и разбавляли реакционную смесь с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18 (0–60% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения смеси двух соединений. Фракции собирали и частично концентрировали в условиях пониженного давления. К раствору добавляли TFA (0,50 мл). Раствор концентрировали досуха в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (0–60% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения соли TFA указанного в заголовке соединения (99,0 мг, 0,324 ммоль, выход 14,8%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,87 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 3,27–3,05 (м, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,30–2,22 (м, 2H), 2,06–1,95 (м, 2H).

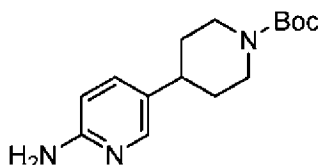
[00636] Этап 5. 2-(5-Фтор-2-((6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он

[00637] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этап 8. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,74 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,33–3,20 (м, 3H), 3,08–3,01 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,87 (д, J = 3,3 Гц, 3H), 2,50–2,30 (м, 2H), 2,25–2,11 (м, 2H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₃₁FN₇OS [M+H]⁺: m/z = 508,2; полученное значение: 507,9.

Пример 94. 2-(5-Фтор-2-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он



[00638] Этап 1. трет-Бутил 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



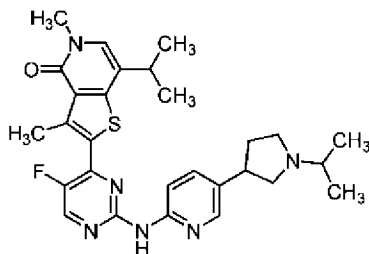
[00639] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 93, этапы 1–2. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 278,2$; полученное значение: 278,0.

[00640] Этап 2. 2-(5-Фтор-2-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-он

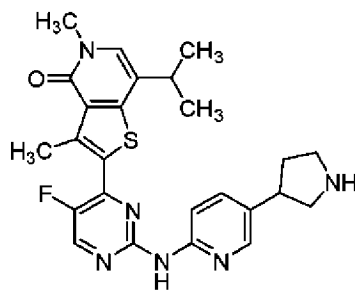
[00641] К раствору 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-4-она, соль TFA (40,0 мг, 0,0860 ммоль, пример 51, этап 6) и трет-бутил 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (37,8 мг, 0,136 ммоль) в 1,4-диоксане (1,00 мл) добавляли K_3PO_4 (111 мг, 0,341 ммоль) и XPhos Pd G2 (8,95 мг, 11,4 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь дегазировали с помощью N_2 (3 раза). Реакционную смесь нагревали при температуре 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ДХМ (20,0 мл) и промывали водой (20,0 мл \times 2) и солевым раствором (20,0 мл \times 2). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный материал растворяли в ДХМ (4,00 мл) и добавляли TFA (1,00 мл, 13,4 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали темный остаток посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (0–60% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (47,2 мг, 0,0779 ммоль, выход 90,6%). 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,79 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,32–8,22 (м, 2H), 7,67 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,57 (д, $J = 13,0$ Гц, 2H), 3,25–3,10 (м, 3H) 3,03–2,95 (м, 1H), 2,85 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 2,19 (д, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,05–1,89 (м, 2H), 1,40 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{30}N_6OS$ $[M+H]^+$:

$m/z = 493,2$; полученное значение: 493,2.

[00642] Пример 95. 2-(5-Фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он



[00643] Этап 1. 2-(5-Фтор-2-((5-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он

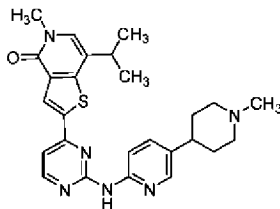


[00644] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 94). Расчетное значение ЖХМС для $C_{25}H_{28}FN_6OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 479,2$; полученное значение: 479,2.

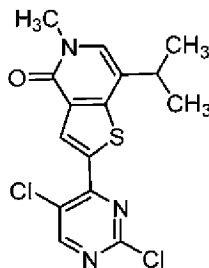
[00645] Этап 2. 2-(5-Фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он

[00646] К раствору трет-бутил-3-(6-((5-фтор-4-(7-изопропил-3,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,104 ммоль) и ацетона (31,0 мкл, 0,418 ммоль) в метаноле (0,800 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (32,8 мг, 0,552 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (5–95% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (44,0 мг, 0,0694 ммоль, выход 66,7%). 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,77 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,46–8,32 (м, 2H), 7,67 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,10–3,48 (м, 8H), 3,40–3,23 (м, 1H), 3,04–2,75 (м, 1H), 2,83 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,68–2,52 (м, 1H), 2,45–2,25 (м, 1H), 1,45 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,37 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{28}H_{34}FN_6OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 521,3$; полученное значение: 521,2.

Пример 96. 7-Изопропил-5-метил-2-(2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он



[00647] Этап 1. 2-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4-(5H)-он

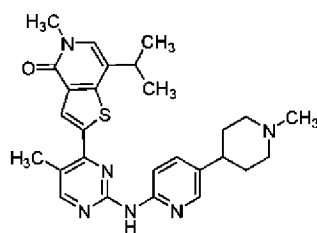


[00648] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 62, этап 4. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{14}Cl_2N_3OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 354,0$; полученное значение: 353,9.

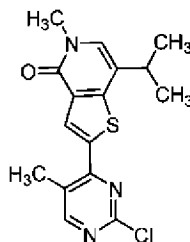
[00649] Этап 2. 7-Изопропил-5-метил-2-(2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он

[00650] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 56, этап 6. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–30% MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали соль TFA указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,75 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,38–8,28 (м, 2H), 7,84 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 3,75–3,55 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,30–2,96 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,40–2,00 (м, 4H), 1,41 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{31}N_6OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 475,2$; полученное значение: 475,3.

Пример 97. 7-Изопропил-5-метил-2-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он



[00651] Этап 1. 2-(2-Хлор-5-метилпиридин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-он



[00652] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 56, этап 5. Расчетное значение ЖХМС для $C_{16}H_{17}ClN_3OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 334,1$; полученное значение: 334,0.

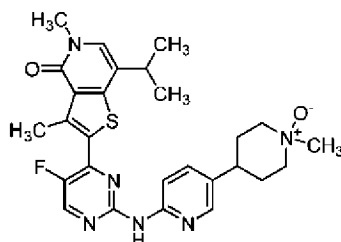
[00653] Этап 2. 7-Изопропил-5-метил-2-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5Н)-он

[00654] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 56, этап 6. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (2–40% MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали указанное в заголовке соединение в виде соли TFA, желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32–8,23 (м, 2H), 7,58 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,75–3,65 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,28–2,97 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,25 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,25–1,95 (м, 2H), 1,43 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H)

Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{33}N_6OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 489,2$; полученное значение: 489,2.

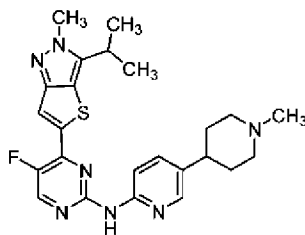
[00655]

Пример 98. 4-(6-((5-Фтор-4-(7-изопропил-3,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-1-метилпиперидин 1-оксид



[00656] К раствору 2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-она (18,0 мг, 0,036 ммоль, пример 56) в ДХМ (2,00 мл) добавляли *m*-CPBA (12,9 мг, 0,0750 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–40% MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали соль TFA указанного в заголовке соединения (12,0 мг, 0,019 ммоль, выход 53,1%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,85 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,40–8,29 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,06–3,85 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,23–3,04 (м, 2H), 2,93 (д, *J* = 3,3 Гц, 3H), 2,60–2,39 (м, 2H), 2,22 (д, *J* = 14,1 Гц, 2H), 1,48 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₇H₃₂FN₆O₂S [M+H]⁺: *m/z* = 523,2; полученное значение: 523,2.

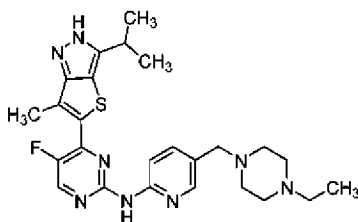
Пример 99. 5-Фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-тиено[3,2-с]пирозол-5-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин



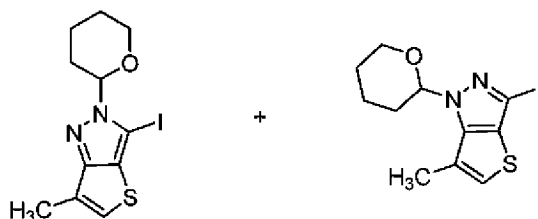
[00657] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 55. С помощью очистки посредством хроматографии на силикагеле с использованием MeOH в ДХМ (0–20%) получали свободное основание указанного в заголовке соединения. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и суспендировали остаток в MeOH (10,0 мл) и воде (10,0 мл), затем добавляли 2 н. HCl (2,50 мл). Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением соли HCl указанного в заголовке соединения (1,33 г, 2,47 ммоль, выход 61,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,76 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 8,35 (дд, *J* = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,77–3,61 (м, 2H), 3,39 (п, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,29–3,02 (м, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,24 (д, *J* = 14,3 Гц, 2H), 2,18–1,95 (м, 2H), 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₄H₂₉FN₇S [M+H]⁺: *m/z* = 466,2; полученное значение: 466,0.

Пример 100. N-(5-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-

изопропил-6-метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиридин-2-амин

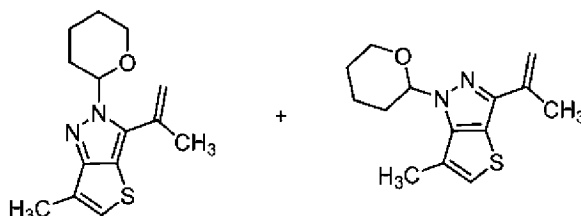


[00658] Этап 1. 3-Йод-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пиразол и 3-йод-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-с]пиразол



[00659] К раствору 3-йод-6-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразола (1,17 мг, 4,43 ммоль, пример 55, этап 4) в 3,4-дигидро-2H-пиранине (5,00 мл, 54,8 ммоль) добавляли TFA (0,339 мл, 4,43 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гексанах (0–15%) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,21 г, 3,46 ммоль, выход 78,4%) в виде бесцветного твердого вещества. Основной изомер ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,98 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,57 (дд, $J = 9,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,08–3,97 (м, 1H), 3,78–3,61 (м, 1H), 2,64–2,43 (м, 1H), 2,42 (д, $J = 1,2$ Гц, 3H), 2,25–2,01 (м, 2H), 1,93–1,37 (м, 3H).

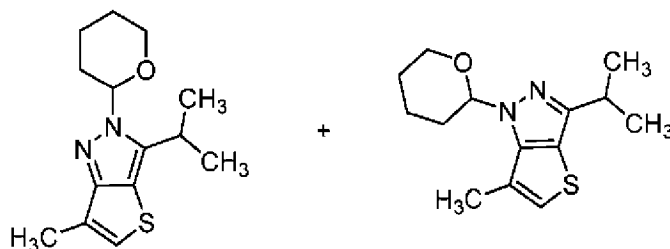
[00660] Этап 2. 6-Метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пиразол и 6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-с]пиразол



[00661] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этап 1. Основной изомер ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,97 (к, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,62 (дд, $J = 9,4, 2,8$ Гц, 1H), 5,40 (т, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,30–5,22 (м, 1H), 4,12–3,96 (м, 1H), 3,81–3,57 (м, 1H), 2,65–2,47 (м, 1H), 2,45 (д, $J = 1,2$ Гц, 3H),

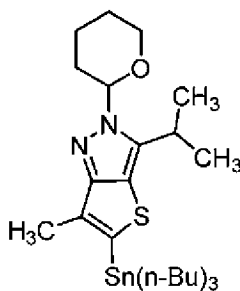
2,24 (с, 3H), 2,23–2,01 (м, 2H), 1,82–1,54 (м, 3H).

[00662] Этап 3. 3-Изопропил-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пирозол и 3-изопропил-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-с]пирозол



[00663] В реакционном сосуде вместимостью 100 мл смесь 3-изопропил-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пирозола и 3-изопропил-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-с]пирозола (661 мг, 2,52 ммоль) растворяли в MeOH (20,0 мл) и добавляли палладий на углеродном носителе (100 мг, 0,094 ммоль, 10% масс.) при комнатной температуре. Реакционный сосуд герметизировали в смесительной колбе Парра, и в сосуд загружали водород (50 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь встряхивали в течение 4 сут. Атмосферу водорода удаляли, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток, содержащий смесь указанных в заголовке соединений (536 мг), использовали без дополнительной очистки

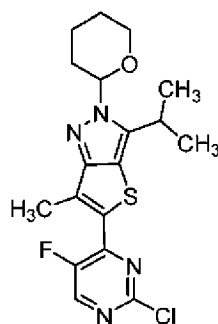
[00664] Этап 4. 3-Изопропил-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(трибутилстаннил)-2H-тиено[3,2-с]пирозол



[00665] Раствор диизопропиламида лития (3,84 мл, 7,68 ммоль, 2,0 М в ТГФ/гептане/этилбензоле) добавляли к смеси 3-изопропил-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пирозола и 3-изопропил-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-с]пирозола (406 мг) в ТГФ (2,00 мл) при -78 °С. После перемешивания при -78 °С в течение 30 мин добавляли трибутил(хлор)станнан (0,500 мл, 1,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl (2,00 мл), и разбавляли реакционную смесь 3 н. водн. реактивом Карла Фишера (2,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 ч и после этого фильтровали. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3,00 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. С помощью очистки посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гексанах (0–15%) получали указанное в заголовке соединение (401 мг, 0,725 ммоль, выход 47,2%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,55 (дд, $J = 10,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,19–4,02 (м, 1H), 3,77–3,60 (м, 1H), 3,13 (гепт, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,61–2,45 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,18–1,98 (м, 2H), 1,93–1,01 (м, 27H), 0,90 (т, $J = 7,3$ Гц, 9H).

[00666] Этап 5. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пиразол



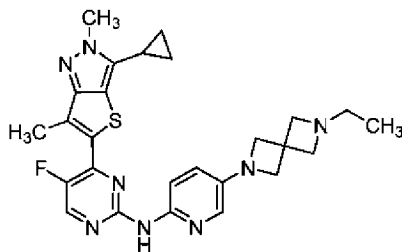
[00667] К раствору 3-изопропил-6-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(трибутилстанил)-2H-тиено[3,2-с]пиразола (401 мг, 0,724 ммоль) в толуоле (1,00 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (252 мг, 1,45 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (125 мг, 0,109 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь дегазировали с помощью N_2 (3 раза). Реакционную смесь нагревали при температуре 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гептанах (0–10%) с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 0,359 ммоль, выход 49,6%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,64 (дд, $J = 9,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,11–4,01 (м, 2H), 3,82–3,56 (м, 1H), 2,66 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,62–2,40 (м, 1H), 2,35–1,96 (м, 2H), 1,88–1,58 (м, 3H), 1,38 (д, $J = 3,4$ Гц, 3H), 1,36 (д, $J = 3,4$ Гц, 3H).

[00668] Этап 6. *N*-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-6-метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин

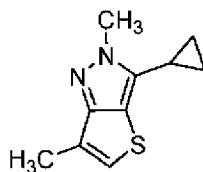
[00669] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этап 8. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (2–50% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения соли TFA указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР

(300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,79 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,41–8,25 (м, 2H), 7,94–7,58 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,60–3,06 (м, 11H), 2,65 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 1,42 (д, $J = 7,0$ Гц, 6H), 1,36 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₃₂FN₈S [M+H]⁺: $m/z = 495,2$; полученное значение: 494,9.

Пример 101. 4-(3-Циклопропил-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин



[00670] Этап 1. 3-Циклопропил-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол



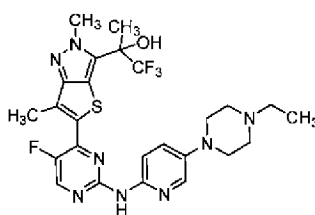
[00671] К раствору 3-йод-2,6-диметилтиено[3,2-с]пиразола (420 мг, 1,51 ммоль, пример 55, этап 5) в толуоле (6,00 мл) и воде (0,600 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (182 мг, 2,11 ммоль), дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (55,7 мг, 0,076 ммоль) и K₃PO₄ (1,28 г, 6,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь дегазировали с помощью N₂ (3 раза). Реакционную смесь нагревали при температуре 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. С помощью очистки посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гептане (10–60%) получали указанное в заголовке соединение (232 мг, 1,21 ммоль, выход 79,9%) в виде коричневого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₁₀H₁₃N₂S [M+H]⁺: $m/z = 193,1$; полученное значение: 192,9.

[00672] Этап 2. 4-(3-Циклопропил-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин

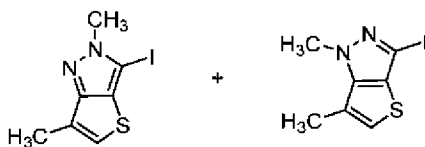
[00673] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 55, этапы 8–10. При очистке посредством

препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (5–95%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали соль TFA указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 9,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,57–7,39 (м, 2H), 4,56–4,43 (м, 2H), 4,40–4,21 (м, 4H), 4,18–4,05 (м, 5H), 3,27 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,57 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 2,13 (тт, $J = 8,3, 5,1$ Гц, 1H), 1,42–1,11 (м, 5H), 0,97–0,78 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 505,2$; полученное значение: 504,9.

Пример 102. 2-(5-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

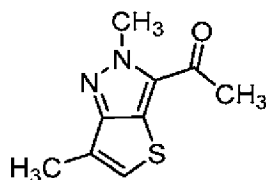


[00674] Этап 1. 3-Йод-2,6-диметилтиено[3,2-с]пиразол и 3-йод-1,6-диметил-1H-тиено[3,2-с]пиразол



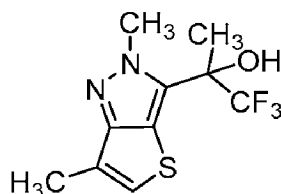
[00675] К раствору 3-йод-6-метил-1H-тиено[3,2-с]пиразола (2,2 г, 8,33 ммоль, пример 55, этап 4) в ТГФ (80 мл) при 0 °С добавляли раствор трет-бутоксид калия (10,0 мл, 10 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Затем добавляли йодметан (0,62 мл, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, профильтровали и сконцентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии с получением смеси указанных в заголовке соединений (2,2 г, 7,9 ммоль, выход 94%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 278,9$; полученное значение: 278,9.

[00676] Этап 2. 1-(2,6-Диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-он



[00677] К смеси 3-йод-1,6-диметилтиено[3,2-с]пиразола и 3-йод-2,6-диметилтиено[3,2-с]пиразола (3,0 г, 10,8 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (5,46 мл, 16,2 ммоль) с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (1,25 г, 1,08 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Реакцию гасили 0,3 н. раствором реактива Карла Фишера (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, пропускали через слой целита и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в условиях пониженного давления и повторно растворяли в ТГФ (20 мл). Затем добавляли 1 н. HCl (20 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в условиях пониженного давления и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–35% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (735 мг, 3,78 ммоль, выход 35,0%, R_f = 0,80, 30% EtOAc/гексаны). Расчетное значение ЖХМС для C₉H₁₁N₂OS [M+H]⁺: m/z = 195,0; полученное значение: 195,1.

[00678] Этап 3. 2-(2,6-Диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



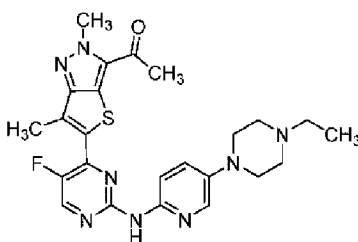
[00679] К раствору 1-(2,6-диметилтиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этанон (535 мг, 2,75 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (2,85 мл, 19,3 ммоль) и раствор ТВАФ (4,13 мл, 4,13 ммоль, 1,00 М в ТГФ) при 0 °С. Смесь перемешивали при в течение 30 минут. Реакцию гасили путем добавления насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл). Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (264 мг, 1,00 ммоль, выход 36,3%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₀H₁₂F₃N₂OS [M+H]⁺: m/z = 265,0; полученное значение: 265,1.

[00680] Этап 4. 2-(5-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-

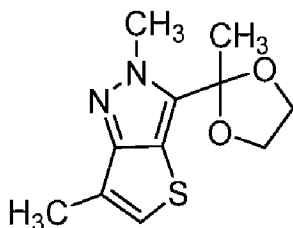
ол

[00681] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 14, этапы 3–5. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,77 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 9,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,33 (с, 3H), 4,10–3,40 (м, 6H), 3,30–3,06 (м, 4H), 2,63 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,42 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_8\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 565,2$; полученное значение: 565,1.

Пример 103. 1-(5-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-он

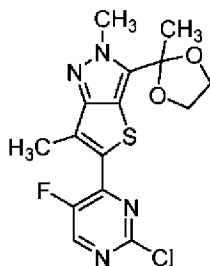


[00682] Этап 1. 2,6-Диметил-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-2H-тиено[3,2-с]пиразол



[00683] *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (66,1 мг, 0,347 ммоль) добавляли к смеси 1-(2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-она (135 мг, 0,695 ммоль, пример 102, этап 2) и этиленгликоля (0,155 мл, 2,78 ммоль) в толуоле (3,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при температуре 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гептане (10%) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 0,554 ммоль, выход 79,7%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 239,1$; полученное значение: 239,1.

[00684] Этап 2. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-2H-тиено [3,2-с]пиразол



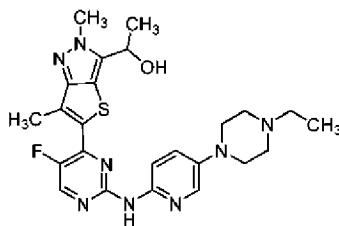
[00685] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этапы 6–7. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{15}ClFN_4O_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 369,1$; полученное значение: 368,9.

[00686] Этап 3. 1-(5-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-он

[00687] К раствору 5-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-2H-тиено[3,2-с] пиразола, соли TFA (13,3 мг, 0,0275 ммоль) и 5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (9,67 мг, 0,0469 ммоль) в 1,4-диоксане (1,00 мл) добавляли K_3PO_4 (45,9 мг, 0,216 ммоль) и XPhos Pd G2 (4,26 мг, 5,41 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь дегазировали с помощью N_2 (3 раза). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 4 н. водн. HCl (1,50 мл). Реакцию нагревали при 80 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Темный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (5–50% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг, 0,022 ммоль, выход 62,3%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,82 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J = 9,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 4,43 (с, 3H), 4,13–3,60 (м, 4H), 3,57–3,08 (м, 6H), 2,71 (д, $J = 3,3$ Гц, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,46 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{28}FN_8OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 495,2$; полученное значение: 495,4.

[00688]

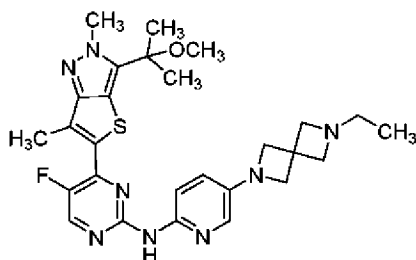
Пример 104. 1-(5-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-ол



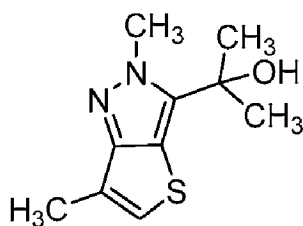
[00689] К раствору 1-(5-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-

фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)этан-1-она, соли ТФА (5,80 мг, 0,012 ммоль, пример 103) в MeOH (1,00 мл) добавляли боргидрид натрия (0,444 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (2–50%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения соли ТФА указанного в заголовке соединения (5,00 мг, 0,008 ммоль, выход 69,8%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,22 (к, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,04–2,94 (м, 10H), 2,61 (д, $J = 3,3$ Гц, 3H), 1,69 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,42 (т, $J = 7,3$, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 497,2$; полученное значение: 497,4.

Пример 105. *N*-(5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-(2-метоксипропан-2-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин

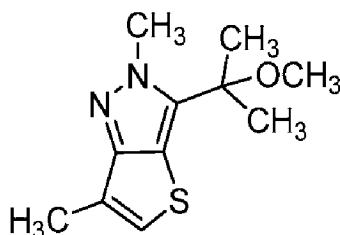


[00690] Этап 1. 2-(2,6-Диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)пропан-2-ол



[00691] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 17, этап 2. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$: $m/z = 211,1$; полученное значение: 211,0.

[00692] Этап 2. 3-(2-Метоксипропан-2-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол



[00693] Йодметан (0,139 мл, 2,23 ммоль) и KOH (25,1 мг, 0,447 ммоль) последовательно

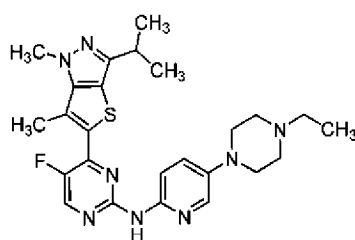
добавляли к раствору 2-(2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)пропан-2-ола (47,0 мг, 0,223 ммоль) в DMSO (1,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью 2 н. водн. раствора HCl (2,00 мл) и очищали смесь посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–80% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (39,0 мг, 0,174 ммоль, выход 77,8%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для C₁₁H₁₇N₂OS [M+H]⁺: m/z = 225,1; полученное значение: 224,9.

[00694] Этап 3. *N*-(5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-(2-метоксипропан-2-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин

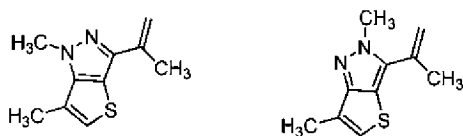
[00695] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 55, этапы 8–10. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (2–50%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали соль TFA указанного в заголовке соединения (5,70 мг, 0,009 ммоль, выход 42,0%) в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,74 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,57–7,46 (м, 2H), 4,52 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 4,38–4,27 (м, 4H), 4,26 (с, 3H), 4,20 (с, 2H), 3,30–3,25 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,62 (д, *J* = 3,1 Гц, 3H), 1,76 (с, 6H), 1,25 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₇H₃₄FN₈OS [M+H]⁺: m/z = 537,2; полученное значение: 536,9.

[00696]

Пример 106. 4-(1,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-*N*-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин



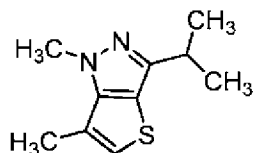
[00697] Этап 1. 1,6-Диметил-3-проп-1-ен-2-илтиено[3,2-с]пиразол и 2,6-диметил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2Н-тиено[3,2-с]пиразол



[00698] К смеси 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,91 мл, 4,85 ммоль) и K₃PO₄ (2,06 г, 9,71 ммоль) в 1,4-диоксане (13,5 мл) и воде (4,5 мл) добавляли

[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (237 мг, 0,32 ммоль) с последующим добавлением смеси 3-йод-2,6-диметилтиено[3,2-с]пиразола и 3-йод-1,6-диметил-1Н-тиено[3,2-с]пиразола (900 мг, 3,24 ммоль, пример 102, этап 1). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (0–25%) для получения 1,6-диметил-3-проп-1-ен-2-илтиено[3,2-с]пиразола (333 мг, 1,73 ммоль, выход 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ВЭЖХ $t_R = 6,26$ мин, колонка C18 (4,6 × 100 мм, 5 мкм), водн. (0,1% TFA)/MeCN при 1,0 мл/мин; градиент 5–95% В в течение 4 мин). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,23 (с, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 193,1$; полученное значение: 193,2. При такой же очистке также получали 2,6-диметил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2Н-тиено[3,2-с]пиразол (180 мг, 0,94 ммоль, выход 29%, пример 55, этап 6) в виде желтого масла. ВЭЖХ $t_R = 5,94$ мин, колонка C18 (4,6 × 100 мм, 5 мкм), водн. (0,1% TFA)/MeCN при 1,0 мл/мин, градиент 5–95% В в течение 4 мин).

[00699] Этап 2. 1,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол



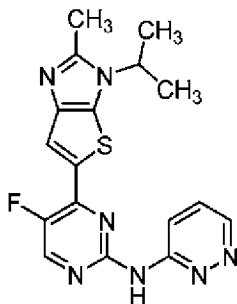
[00700] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 100, этап 3. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 195,1$; полученное значение: 195,2.

[00701] Этап 3. 4-(1,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

[00702] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этапы 6–8. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,74 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,15 (дд, $J = 9,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,01–3,44 (м, 6H), 3,18–3,06 (м, 5H), 2,69 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,47–1,35 (м, 9H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495,2; полученное значение: 495,2.

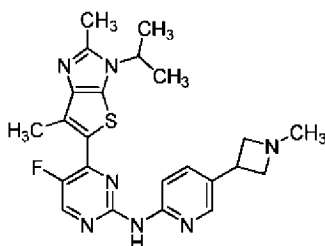
Пример 107. N-(5-Фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-

ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин

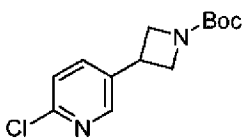


[00703] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 52, этапы 1–8. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,87 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (дд, $J = 9,2, 4,6$ Гц, 1H), 4,98–4,93 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,67 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 370,1$; полученное значение: 369,8.

Пример 108. 5-Фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин



[00704] Этап 1. трет-Бутил 3-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



[00705] 1,2-Дибромэтан (12,2 мл, 0,141 ммоль) добавляли к суспензии порошка цинка (127 мг, 1,94 ммоль) в ДМФ (2,20 мл), и полученную смесь нагревали при 70 °С в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли хлортриметилсилан (18,0 мл, 0,141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли раствор трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,77 ммоль) в ДМФ (2,20 мл). Реакцию нагревали при 40 °С в течение 1 ч, а затем добавляли 2-хлор-5-йодпиридин (423 мг, 1,77 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (12,0 мг, 35,3 мкмоль) и три(2-фурил)фосфин (16,4 мг, 70,6 мкмоль). Реакционную смесь нагревали

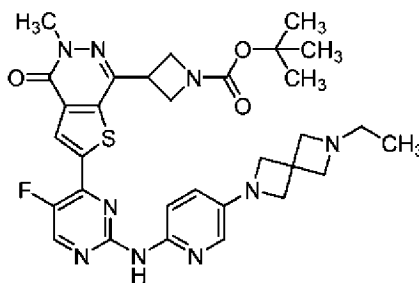
при 70 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщ. NH₄Cl (водн.) (10,0 мл) и EtOAc (15,0 мл). Два слоя разделяли и экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью EtOAc/гексанов (0–100%) с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, 0,298 ммоль, выход 16,9%) в виде оранжевого масла. Расчетное значение ЖХМС для C₁₃H₁₈ClN₂O₂ [M+H]⁺: m/z = 269,1; полученное значение: 269,0.

[00706] Этап 2. 5-Фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

[00707] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 53, этапы 3–5. Расчетное значение ЖХМС для C₂₃H₂₇FN₇S [M+H]⁺: m/z = 452,2; полученное значение: 452,1.

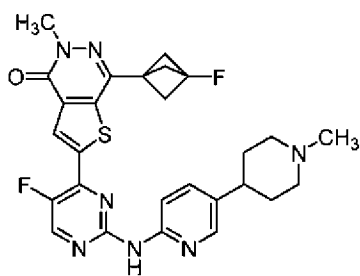
[00708]

Пример 109. трет-Бутил 3-(2-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидротieno[2,3-d]пиридазин-7-ил)азетидин-1-карбоксилат



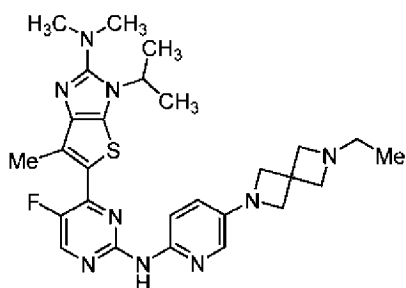
[00709] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 63. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (25,9–53,3%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали указанное в заголовке соединение в виде соли TFA, белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₃₁H₃₇FN₉O₃S [M+H]⁺: m/z = 634,3; полученное значение: 634,0.

Пример 110. 2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он

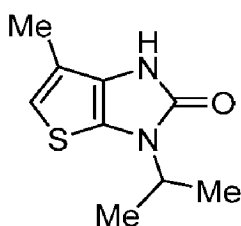


[00710] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 63. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (17,2–37,2%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали указанное в заголовке соединение в виде соли TFA, белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{28}F_2N_7OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 536,2$; полученное значение: 536,0.

Пример 111. 5-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-*N,N*,6-триметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2-амин



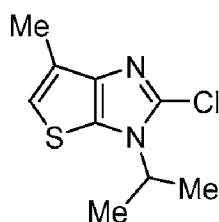
[00711] Этап 1. 3-Изопропил-6-метил-1,3-дигидро-2*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2-он



[00712] Дифенилфосфорилазид (1,78 г, 6,45 ммоль) добавляли по каплям к смеси 4-метил-2-(пропан-2-иламино)тиофен-3-карбоновой кислоты (1,03 г, 5,16 ммоль, пример 52, этап 2) и триэтиламина (1,80 мл, 13,0 ммоль) в толуоле (15,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали с использованием насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) (15,0 мл) и воды (15,0 мл), высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между насыщ.

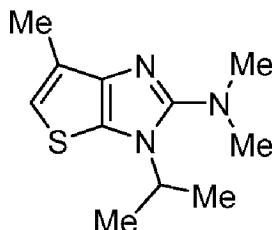
NaHCO₃ (водн.) (30,0 мл) и EtOAc (30,0 мл). Органический слой отделили и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (15,0 мл), водой (15,0 мл) и солевым раствором (15,0 мл). Органический слой затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 3,10 ммоль, выход 59,0%) в виде коричневого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₉H₁₃N₂OS [M+H]⁺: m/z = 197,1; полученное значение: 197,1.

[00713] Этап 2. 2-Хлор-3-изопропил-6-метил-3-*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол



[00714] Смесь 3-изопропил-6-метил-1,3-дигидро-2*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2-она (1,24 г, 6,30 ммоль) и оксихлорида фосфора (5,80 г, 37,8 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяной насыщ. NaHCO₃ (водн.) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20,0 мл × 3), а затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20,0 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (707 мг, 3,29 ммоль, выход 52,2%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для C₉H₁₂ClN₂S [M+H]⁺: m/z = 215,0; полученное значение: 215,0.

[00715] Этап 3. 3-Изопропил-*N,N*,6-триметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2-амин



[00716] Смесь 2-хлор-3-изопропил-6-метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазола (521 мг, 2,43 ммоль) и диметиламина (5,00 мл, 40% в воде) нагревали при 140 °С в герметичной пробирке в течение 2 сут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную

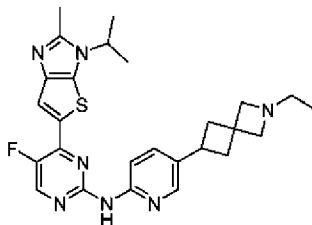
смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (74,0 мг, 0,330 ммоль, выход 14,0%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{18}N_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 224,1$; полученное значение: 224,1.

[00717] Этап 4. 5-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-*N,N*,6-триметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2-амин

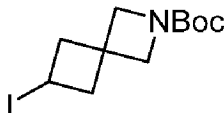
[00718] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, этапы 6–8. При очистке посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (6–80%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) получали указанное в заголовке соединение в виде соли TFA, желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 9,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,53–7,46 (м, 2H), 5,03–4,97 (м, 1H), 4,56–4,14 (м, 8H), 3,28–3,23 (м, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,73 (д, $J = 2,8$ Гц, 3H), 1,62 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{27}H_{35}FN_9S$ $[M+H]^+$: $m/z = 536,3$; полученное значение: 536,0.

[00719]

Пример 112. *N*-(5-(2-Этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



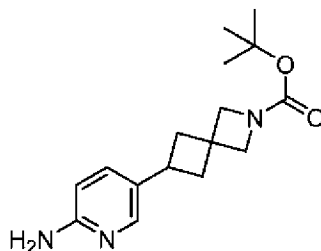
[00720] Этап 1. трет-Бутил 6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[00721] В виалу загружали трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (2,55 г, 12,0 ммоль), имидазол (2,44 г, 35,9 ммоль), трифенилфосфин (6,27 г, 23,9 ммоль) и йод (4,55 г, 17,9 ммоль), добавляли толуол (40 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали H₂O (40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного твердого вещества. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–20% EtOAc/гептанов) с получением указанного в заголовке соединения

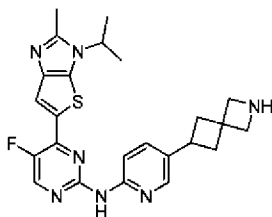
(3,55 г, 10,9 ммоль, выход 91,8%) в виде бесцветного твердого вещества. $R_f = 0,7$ (20% EtOAc/гексан).

[00722] Этап 2. трет-Бутил 6-(6-аминопиридин-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[00723] В виалу загружали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (82,1 мг, 0,373 ммоль), трет-бутил 6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (120,5 мг, 0,3729 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (27,3 мг, 0,0373 ммоль) и K_3PO_4 (237,4 мг, 1,119 ммоль), добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (1 мл). Смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь концентрировали и разделяли в ДХМ (10 мл) и воде (10 мл). Затем двухфазную смесь фильтровали через шприцевой фильтр. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (40,1 мг, 0,138 ммоль, выход 37,0%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{16}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 290,2$; полученное значение: 290,0.

[00724] Этап 3. *N*-(5-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



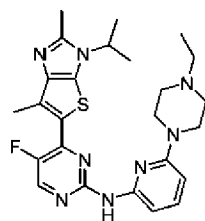
[00725] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{27}FN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 464,2$; полученное значение: 464,0.

[00726] Этап 4. *N*-[5-(2-Этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин

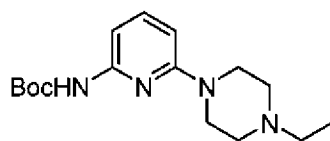
[00727] В суспензию *N*-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-

3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин, соль TFA (41,6 мг, 0,0720 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли ацетальдегид (56,9 мкл, 0,449 ммоль, 40% масс. в H₂O), уксусную кислоту (18 мкл, 0,31 ммоль) и NaBH₃CN (56,4 мг, 0,0897 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли MeCN (2 мл) и H₂O (1 мл). Смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (2–40% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (24,3 мг, 0,0401 ммоль, выход 55,7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,74 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 8,22–8,11 (м, 2H), 7,59 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 5,03–4,94 (м, 1H), 4,46 (дд, J = 10,8, 2,6 Гц, 1H), 4,29–4,14 (м, 2H), 4,03 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 3,68–3,56 (м, 1H), 3,23 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,92–2,78 (м, 4H), 2,76–2,65 (м, 1H), 2,61–2,40 (м, 2H), 1,68 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₃₁FN₇S [M+H]⁺: m/z = 492,2; полученное значение: 492,0.

Пример 113. 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

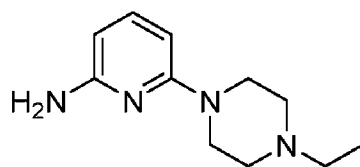


[00728] Этап 1. трет-Бутил N-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамат



[00729] трет-Бутил N-(6-бромпиридин-2-ил)карбамат (600,0 мг, 2,197 ммоль) перемешивали в 1-этилпиперазине (5,8 мл, 44 ммоль) при 90 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.) (10 мл). После экстракции с использованием ДХМ (10 мл × 3) объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10–80% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (588 мг, 1,92 ммоль, выход 87,4%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₆H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺: 307,2; полученное значение: 307,1

[00730] Этап 2. 6-(4-Этилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-амин



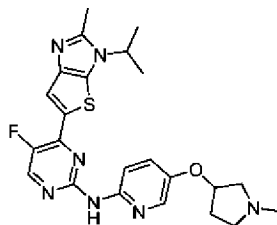
[00731] В раствор трет-бутил *N*-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамата (588,0 мг, 1,919 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли TFA (26,1 ммоль, 2 мл) при 0 °С. Реакцию медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч.

Растворитель удаляли в условиях вакуума. Остаток повторно растворяли в 10 : 1 DCM/MeOH (20 мл). Добавляли NaHCO₃ (100 мг) и перемешивали смесь в течени 15 мин, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (362 мг, 1,75 ммоль, выход 91,4%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₁H₁₉N₄ [M+H]⁺: m/z = 207,2; полученное значение: 207,1.

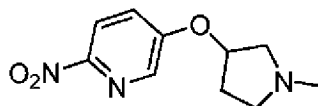
[00732] Этап 3. 4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

[00733] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA, светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 7,76–7,60 (М, 2H), 6,64–6,52 (м, 1H), 4,97–4,80 (м, 1H), 3,81–3,45 (м, 2H), 3,29–3,13 (м, 8H), 2,85 (с, 3H), 2,62 (д, *J* = 3,8 Гц, 3H), 1,68 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,40 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₃₁FN₈S [M+H]⁺: m/z = 495,2; полученное значение: 495,1.

Пример 114. 5-Фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиримидин-2-амин

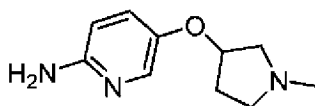


[00734] Этап 1. 5-(1-Метилпирролидин-3-ил)окси-2-нитропиридин



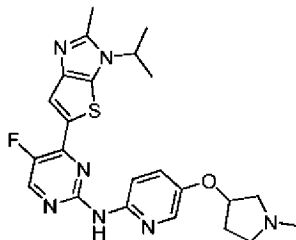
[00735] К раствору 1-метилпирролидин-3-ола (391,5 мг, 3,870 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (10 мл) при 0 °С добавляли калий *трет*-бутоксид (4,2 мл, 4,2 ммоль, 1,0 М в ТГФ) по частям, а затем 5-фтор-2-нитропиридин (500,0 мг, 3,519 ммоль) по частям. Полученный темный раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и оставляли нагреваться до комнатной температуры с перемешиванием в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–75% MeOH/MTBE) с получением указанного в заголовке соединения (693 мг, 3,10 ммоль, выход 88,3%) в виде желтого твердого вещества. R_f = 0,3 (30% MeOH/MTBE).

[00736] Этап 2. 5-(1-Метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-амин



[00737] К перемешанному раствору 5-(1-метилпирролидин-3-ил)окси-2-нитропиридину (580,0 мг, 2,598 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (27,7 мг, 0,260 ммоль, 10% масс), и в реакционный сосуд загружали H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–30% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, 2,02 ммоль, выход 77,7%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₀H₁₆N₃O [M+H]⁺: m/z = 194,1; полученное значение: 194,0.

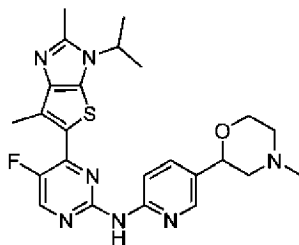
[00738] Этап 3. 5-Фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиримидин-2-амин



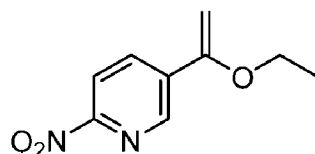
[00739] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,67 (дд, *J* = 3,3, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,97–7,88 (м, 1H), 7,83 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,00–4,95 (м, 1H), 4,08–3,49 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 2,84 (д, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,36

(т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,69 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{27}FN_7OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 468,2$; полученное значение: 467,9.

Пример 115. 5-Фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-(5-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

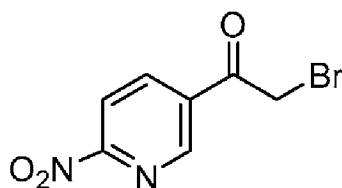


[00740] Этап 1. 5-(1-Этоксипропан-2-ил)-2-нитропиридин



[00741] К раствору трибутил(1-этоксивинил)олова (2,08 мл, 6,17 ммоль) и 5-бром-2-нитропиридина (1,14 г, 5,61 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0) (454 мг, 0,392 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 6 ч. Добавляли реактив Карла Фишера (2 г, 30 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли H_2O (30 мл) и EtOAc (50 мл). Смесь пропускали через слой целита. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10%, EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г, 5,56 ммоль, выход 99,2%) в виде желтого масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_9H_{11}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 195,1$; полученное значение: 195,0.

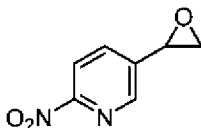
[00742] Этап 2. 2-Бром-1-(6-нитропиридин-3-ил)этанон



[00743] К раствору 5-(1-этоксипропан-2-ил)-2-нитропиридина (1,08 г, 5,56 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (6 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,99 г, 5,6 ммоль). Смесь

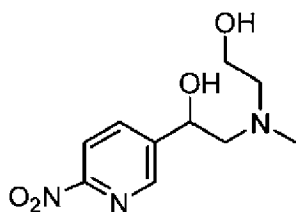
перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли гексаны (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделили и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток перетирали с МТВЕ с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г, 4,53 ммоль, выход 81,4%) в виде бежевого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C₇H₄BrN₂O₃ [M-H]⁻: m/z = 242,9; полученное значение: 242,8.

[00744] Этап 3. 2-нитро-5-(оксиран-2-ил)пиридин



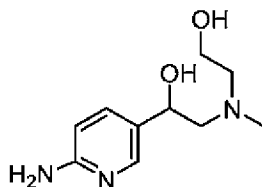
[00745] К раствору 2-бром-1-(6-нитропиридин-3-ил)этанона (55,0 мг, 0,224 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли боргидрид натрия (8,5 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (5–60% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 0,030 ммоль, выход 13%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,36–8,25 (м, 1H), 8,09 (дд, *J* = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 4,23 (дд, *J* = 4,3, 2,5 Гц, 1H), 3,28 (дд, *J* = 5,3, 4,2 Гц, 1H), 3,04 (дд, *J* = 5,3, 2,6 Гц, 1H).

[00746] Этап 4. 2-((2-Гидроксиэтил)(метил)амино)-1-(6-нитропиридин-3-ил)этан-1-ол



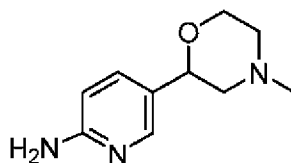
[00747] К раствору 2-нитро-5-(оксиран-2-ил)пиридина (61,3 мг, 0,369 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли 2-(метиламино)этанол (122,6 мкл, 1,526 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в течение 6 ч. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (0–20% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (52,0 мг, 0,146 ммоль, выход 39,7%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для C₁₀H₁₆N₃O₄ [M+H]⁺: m/z = 242,1; полученное значение: 241,9.

[00748] Этап 5. 1-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этанол



[00749] К раствору 2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]-1-(6-нитропиридин-3-ил)этанола, соли TFA (47,0 мг, 0,132 ммоль из этапа 4) в метаноле (4 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (10 мг, 10% масс.). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали через шприцевой фильтр и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{18}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 212,1$; полученное значение: 212,0.

[00750] Этап 6. 5-(4-Метилморфолин-2-ил)пиридин-2-амин

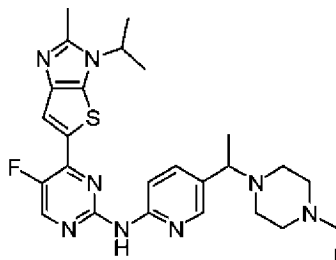


[00751] Смесь 1-(6-аминопиридин-3-ил)-2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этанола (из этапа 5) и конц. H_2SO_4 (1,0 мл, 18,37 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и последовательно добавляли воду (3 мл) и ДХМ (3 мл). Затем медленно добавляли NH_4OH (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, 0,0781 ммоль, выход 59,2% из двух этапов) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{16}N_3O$ $[M+H]^+$: $m/z = 194,1$; полученное значение: 194,0.

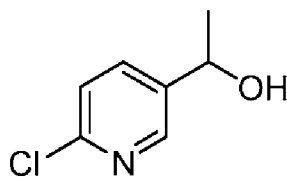
[00752] Этап 7. 5-Фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-(5-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

[00753] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,02–4,90 (м, 2H), 4,34 (дд, $J = 13,3, 3,7$ Гц, 1H), 4,05 (т, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,64–3,51 (м, 1H), 3,23–3,14 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,72 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,68 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{29}FN_7OS$ $[M+H]^+$: $m/z = 482,2$; полученное значение: 481,8.

Пример 116. *N*-[5-[1-(4-Этилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



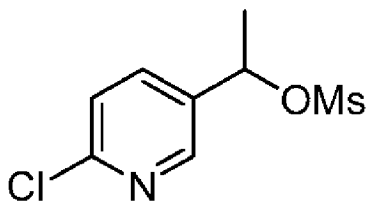
[00754] Этап 1. 1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этанол



[00755] К хлориду метилмагния (2,35 мл, 7,1 ммоль, 3,0 М в ТГФ) добавляли раствор 2-хлор-5-формилпиридина (500,0 мг, 3,531 ммоль) в ТГФ (6 мл) по каплям при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–40%, EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (495,1 мг, 3,141 ммоль, выход 88,97%). Расчетное значение ЖХМС для C₇H₉ClNO [M+H]⁺: m/z = 158,0, 160,0; полученное значение: 157,6, 159,8.

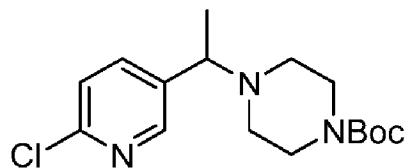
[00756] Этап 2. 1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этил метансульфонат



[00757] К раствору 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этанола (450,0 мг, 2,855 ммоль) и триэтиламина (1,19 мл, 8,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли хлорид метансульфоната (0,33 мл, 4,9 ммоль) по каплям при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения

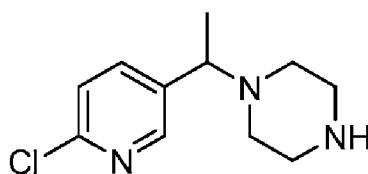
(606,1 мг), которое использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_8H_{11}ClNO_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 236,0, 238,0$; полученное значение: 235,8, 237,8.

[00758] Этап 3. трет-бутил 4-[1-(6-аминопиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат



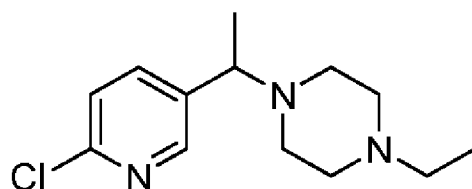
[00759] К раствору 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этилметансульфоната (600,0 мг из этапа 2) и трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилата (948,3 мг, 5,091 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли триэтиламин (1,77 мл, 12,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–90%, EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (733,2 мг, 2,250 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для $C_{16}H_{25}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 326,2, 328,2$; полученное значение: 326,0, 327,8.

[00760] Этап 4. 1-[1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этил]пиперазин



[00761] К раствору трет-бутил 4-[1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]пиперазина-1-карбоксилата (733,2 мг, 2,250 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TFA (1,0 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (505,3 мг), которое использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{17}ClN_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 226,1, 228,1$; полученное значение: 225,9, 227,9.

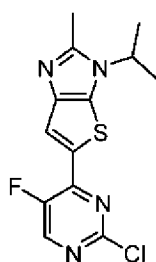
[00762] Этап 5. 1-[1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этил]-4-этилпиперазин



[00763] К раствору 1-[1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]пиперазина (490,0 мг из этапа 4) в метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,01 мл, 0,2 ммоль) и ацетальдегид (1,38 мл, 10,9 ммоль, 40% масс. в H_2O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 10 мин, а затем добавляли цианоборгидрид натрия (409,3 мг, 6,513 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (10 мл) и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–100%, EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (180,2 мг, 0,7100 ммоль). Расчетное значение ЖХМС для C₁₃H₂₁ClN₃ [M+H]⁺: m/z = 254,1, 256,1; полученное значение: 254,0, 255,9.

[00764] Этап 6. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-2-метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол

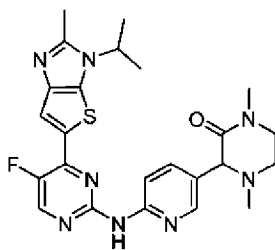


[00765] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 52, этапы 1–7. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 4,75 (дк, *J* = 13,3,6,7 Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,71 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₁₃H₁₃ClFN₄S [M+H]⁺: m/z = 311,1; полученное значение: 311,1.

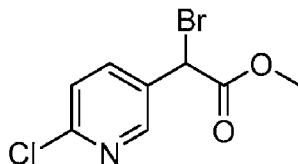
[00766] Этап 7. *N*-[5-[1-(4-Этилпиперазин-1-ил)этил]пиримидин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин

[00767] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 53, этапы 1 и 5, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,37 (дд, *J* = 9,1, 2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,99–4,92 (м, 1H), 3,85 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,70–3,34 (м, 3H), 3,29–3,00 (м, 7H), 2,82 (с, 3H), 1,69 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,48 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,35 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₆H₃₄FN₈S [M+H]⁺: m/z = 509,3; полученное значение: 509,3.

Пример 117. 3-[6-[[5-Фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиримидин-3-ил]-1,4-диметилпиперазин-2-он

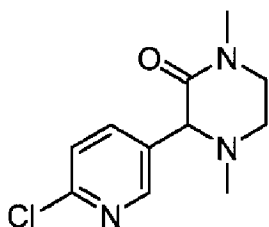


[00768] Этап 1. Метил-2-бром-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетат



[00769] К раствору метил 2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетата (510,0 мг, 2,748 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (580,2 мг, 3,260 ммоль) и 2,2'-азобизизобутиронитрил (45,1 мг, 0,275 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–50%, EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (490,1 мг, 1,853 ммоль, выход 67,43%). Расчетное значение ЖХМС для $C_8H_8BrClNO_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 263,9, 265,9$; полученное значение: 264,0, 265,9.

[00770] Этап 2. 3-(6-Хлорпиридин-3-ил)-1,4-диметилпиперазин-2-он



[00771] К раствору метил-2-бром-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетата (490,1 мг, 1,853 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли *N,N'*-диметилэтилендиамин (0,24 мл, 2,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали. Очистка посредством хроматографирования на силикагеле (5–100%, EtOAc/гептаны) позволила получить указанное в заголовке соединение (250,5 мг, 1,045 ммоль, 56,40%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{15}ClN_3O$ $[M+H]^+$: $m/z = 240,0, 242,0$; полученное значение: 239,9, 242,0.

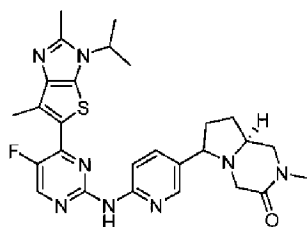
[00772] Этап 3. 3-[6-[[5-Фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-1,4-диметилпиперазин-2-он

[00773] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами,

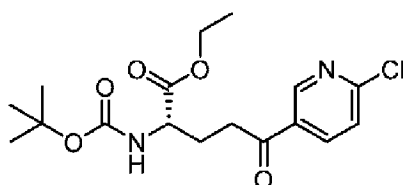
аналогичными описанным в примере 53, этап 5, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,07–4,97 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,91–3,79 (м, 1H), 3,47 (дт, $J = 12,4, 3,2$ Гц, 1H), 3,40–3,33 (м, 1H), 3,09 (дд, $J = 11,6, 3,9$ Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,71 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).

Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_8\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 495,2$; полученное значение: 494,9.

Пример 118. ((8a*S*)-6-(6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-2-метилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-он (одиночный диастереомер)



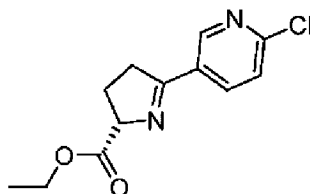
[00774] Этап 1. Этил (2*S*)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]-5-оксопентаноат



[00775] К раствору 2-хлор-5-йодпиридина (10 г, 42 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли изопропилмагния хлорид (19 мл, 38 ммоль, 2,0 М в ТГФ) при -60 °С. Реакционную смесь медленно нагревали до 0 °С в течение 30 мин, а затем перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь охлаждали до -20 °С и добавляли 1-*O*-трет-бутил 2-*O*-этил (2*S*)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (8,6 г, 33 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили 2 М HCl (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–35%, EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, 29 ммоль, выход 89%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,93 (д, $J = 2,28$ Гц, 1H), 8,23–8,15 (м, 1H), 7,45 (д,

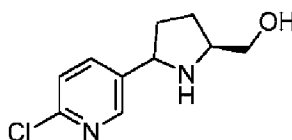
$J = 8,35$ Гц, 1H), 5,15 (уш.с, 1H), 4,43–4,30 (м, 1H), 4,28–4,18 (м, 2H), 3,20–2,97 (м, 2H), 2,44–2,31 (м, 1H), 2,14–2,00 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,33–1,27 (м, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{17}H_{24}ClN_2O_5$ $[M+H]^+$: $m/z = 371,1$; полученное значение: 370,9.

[00776] Этап 2. Этил (2*S*)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоксилат



[00777] К раствору этил (2*S*)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]-5-оксопентаноата (11 г, 29 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФА (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOAc (100 мл) и последовательно промывали насыщ. K_2CO_3 (водн.) (30 мл \times 2) и насыщ. NH_4Cl (водн.) (30 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г), которое использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{14}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 253,1$; полученное значение: 253,0.

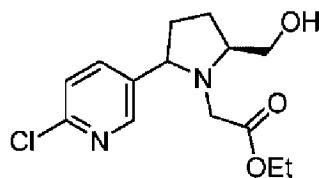
[00778] Этап 3. [(2*S*)-5-(6-Хлорпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил]метанол



[00779] К раствору этил(2*S*)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоксилата (7,2 г из этапа 2) в этаноле (200 мл) добавляли боргидрид натрия (5,29 г, 140 ммоль) тремя порциями в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в ДХМ (100 мл) и фильтровали через целит. Смесь промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (5–30% EtOAc/гептаны с 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 18 ммоль, выход 62% за два этапа). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (дд, $J = 2,47, 0,57$ Гц, 1H), 7,80–7,66 (м, 1H), 7,37–7,25 (м, 1H), 4,38–4,24 (м, 1H), 3,74–3,40 (м, 3H), 2,43 (уш. с, 2H), 2,38–2,16 (м, 1H), 2,12–1,93 (м, 1H), 1,85–1,57 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{10}H_{14}ClN_2O$ $[M+H]^+$: $m/z = 213,1$; полученное значение: 213,0.

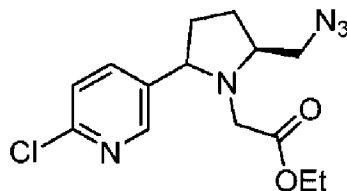
[00780] Этап 4. Этил 2-[(5*S*)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-

ил]ацетат (одионочный диастереомер)



[00781] К раствору [(2*S*)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил]метанола (460,0 мг, 2,163 ммоль) и этил-2-оксоацетата (0,43 мл, 4,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (900,0 мг, 4,247 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нои. Реакцию гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (5–20% EtOAc/гептаны с 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (397,1 мг, 1,329 ммоль, выход 61,44%), основного диастереомера. Основной диастереомер: R_f = 0,15 (1 : 2 EtOAc/гептан с 10% MeOH). Вторичный диастереомер: R_f = 0,25 (1 : 2 EtOAc/гептан с 10% MeOH). Расчетное значение ЖХМС для C₁₄H₂₀ClN₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 299,1; полученное значение: 299,2.

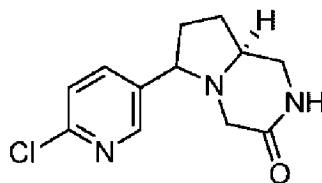
[00782] Этап 5. Этил 2-((2*S*)-2-(азидометил)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)ацетат (одионочный диастереомер)



[00783] К раствору этил-2-[(5*S*)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-(гидрокси метил)пирролидин-1-ил]ацетата (370,1 мг, 1,239 ммоль из этапа 4) и трифенилфосфина (487,0 мг, 1,857 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (366 мкл, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли дифенилфосфорилазид (400 мкл, 1,86 ммоль)]. Реакционную смесь перемешивали в течение нои. Реакцию гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) (20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–20%, EtOAc/гептаны) с получением

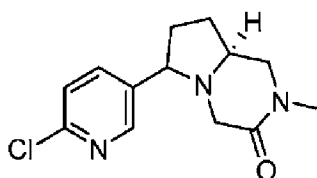
указанного в заголовке соединения (200,0 мг, 0,6177 ммоль, выход 49,85%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{14}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 324,1$; полученное значение: 323,9.

[00784] Этап 6. (8*aS*)-6-(6-Хлорпиридин-3-ил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-3(4*H*)-он (одиночный диастереомер)



[00785] К раствору этил 2-[(2*S*)-2-(азидометил)-5-(6-хлорпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил]ацетата (190,0 мг, 0,5868 ммоль из этапа 5) в ТГФ (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли трифенилфосфин (185,1 мг, 0,7057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (10–60% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (113,1 мг, 0,3092 ммоль, выход 52,69%). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (д, $J = 2,47$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 8,35, 2,47$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,35$ Гц, 1H), 3,85 (т, $J = 8,64$ Гц, 1H), 3,59 (дд, $J = 12,05, 3,89$ Гц, 1H), 3,41–3,33 (м, 1H), 3,29–3,18 (м, 2H), 3,17–3,08 (м, 1H), 2,57–2,43 (м, 1H), 2,31–2,19 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 1H), 1,90–1,76 (м, 1H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{12}H_{15}ClN_3O$ $[M+H]^+$: $m/z = 252,1$, полученное 252,0.

[00786] Этап 7. (8*aS*)-6-(6-Хлорпиридин-3-ил)2-метилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-3(4*H*)-он (одиночный диастереомер)



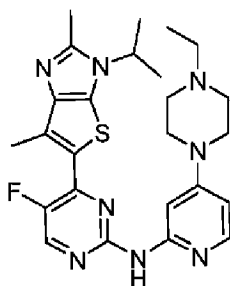
[00787] К раствору (8*aS*)-6-(6-хлорпиридин-3-ил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-3(4*H*)-она, соль TFA (70,0 мг, 0,191 ммоль из этапа 6) в ДМФ (2 мл) добавляли гидрид натрия (24,5 мг, 0,612 ммоль, 60% масс. в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метилйодид (26 мкл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (5 мл), и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25–40%, EtOAc/гептаны с 0,5% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (52,2 мг,

0,196 ммоль, выход 97,4%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J = 2,28$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J = 8,35, 2,47$ Гц, 1H), 7,27–7,20 (м, 1H), 3,35–3,22 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,80–2,63 (м, 2H), 2,32–2,20 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 1H), 1,72–1,58 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 266,1$, полученное 266,1.

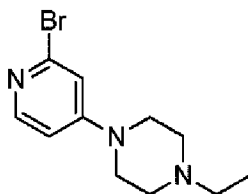
[00788] Этап 8. (8a*S*)-6-[6-[[4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-2-метил-1,4,6,7,8,8а-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3-он (одиночный диастереомер)

[00789] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 53, этап 5, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (д, $J = 3,23$ Гц, 1H), 8,35 (дд, $J = 9,11, 2,09$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J = 1,71$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,92$ Гц, 1H), 5,04–4,90 (м, 1H), 3,63–3,49 (м, 2H), 3,42–3,33 (м, 2H), 3,01–2,94 (м, 4H), 2,86 (с, 4H), 2,73 (д, $J = 3,04$ Гц, 3H), 2,51–2,38 (м, 1H), 2,21–2,07 (м, 1H), 1,90–1,72 (м, 2H), 1,67 (д, $J = 6,64$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_8\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 535,2$, полученное 535,2.

Пример 119. 4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин



[00790] Этап 1. 1-(2-Бромпиридин-4-ил)-4-этилпиперазин



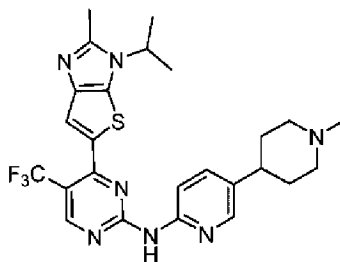
[00791] К раствору трет-бутил 4-(2-бромпиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,730 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TFA (2,5 мл) при 0 °С. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и высушивали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли ацетальдегид (96,5 мг, 2,19 ммоль) и цианоборгидрид натрия (413 мг, 6,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили с использованием насыщ. NaHCO_3 (водн.) (10 мл) и экстрагировали с

помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10%, MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, 0,563 ммоль, выход 77,1%). Расчетное значение ЖХМС для C₁₁H₁₇BrN₃ [M+H]⁺: 270,1, 272,1; полученное значение: 270,1, 272,0.

[00792] Этап 2. 4-(2,6-Диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин

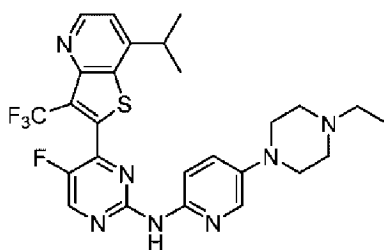
[00793] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 53, этап 5. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 7,6, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,04–4,99 (м, 1H), 4,25–3,41 (м, 8H), 3,30 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (д, *J* = 3,1 Гц, 3H), 1,68 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,42 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₃₂FN₈S [M+H]⁺: *m/z* = 495,2; полученное значение: 495,1.

Пример 120. 4-(3-Изопропил-2-метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

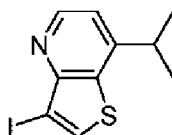


[00794] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 52, с получением указанного в заголовке соединения в виде его соли TFA. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (дд, *J* = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,01 (к, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,69 (д, *J* = 12,4 Гц, 2H), 3,22–3,08 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,24 (д, *J* = 14,1 Гц, 2H), 2,16–2,02 (м, 2H), 1,71 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для C₂₅H₂₉F₃N₇S [M+H]⁺: *m/z* = 516,2; полученное значение: 515,9.

Пример 121. *N*-[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-[7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин

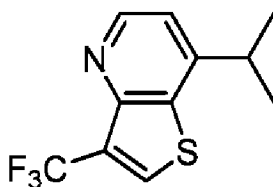


[00795] Этап 1. 3-Йод-7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин



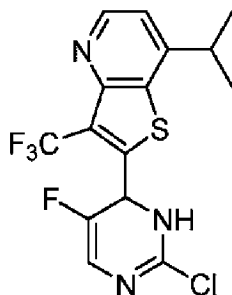
[00796] К раствору 7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин (570 мг, 3,22 ммоль) в трифторметансульфоновой кислоте (1,71 мл, 19,4 ммоль) по порциям добавляли *N*-йодсукцинимид (720 мг, 3,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием насыщ. NaHCO_3 (водн.) (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (3–30% EtOAc /гептан) и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C_{18} (20–100% MeCN /0,1% TFA (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (680 мг, 1,63 ммоль, выход 50,6%) в виде красного масла. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{INS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 304,0$; полученное значение: 304,1.

[00797] Этап 2. 7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин



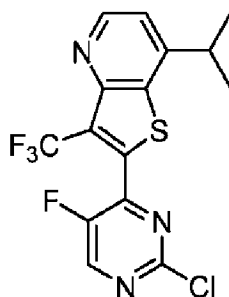
[00798] Смесь 3-йод-7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридина, соли TFA (250 мг, 0,599 ммоль, из этапа 1), метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (607 мг, 3,16 ммоль) и йодида меди (I) (628 мг, 3,30 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакцию гасили водой (5 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C_{18} (10–100% MeCN /0,1% (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (30,1 мг, 0,0838 ммоль, выход 14,0%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 246,1$; полученное значение: 246,1.

[00799] Этап 3. 2-(2-хлор-5-фтор-3,4-дигидропиримидин-4-ил)-7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин



[00800] К раствору 7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридина, соли TFA (25,0 мг, 0,0696 ммоль из этапа 2) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (0,25 мл, 0,50 ммоль, 2,0 М в ТГФ/этилбензоле/гексанах) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали при -78 °С в течение 10 мин. Затем добавляли 2-хлор-5-фторпиримидин (10,3 мг, 0,153 ммоль), и полученный раствор перемешивали при -78 °С. После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для C₁₅H₁₃ClF₄N₃S [M+H]⁺: m/z = 378,0, 380,0; полученное значение 378,0, 380,0.

[00801] Этап 4. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин



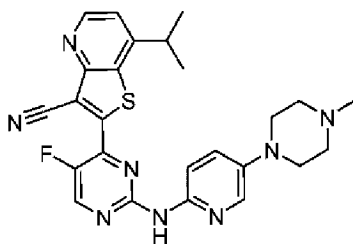
[00802] К раствору 2-(2-хлор-5-фтор-1,6-дигидропиримидин-6-ил)-7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридина (из этапа 5) в ТГФ (5 мл) добавляли 2,3 дихлор-5,6-дициано-*p*-бензохинон (14,4 мг, 0,0634 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с помощью EtOAc (30 мл) и насыщ. NaHCO₃ (водн.) (30 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над натрия Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с

помощью хроматографии на силикагеле (1–30% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (19,2 мг, 0,0511 ммоль, выход 73,4% из двух этапов) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,92 (т, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,41–3,20 (м, 1H), 1,48 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 376,0, 378,0$; полученное значение 375,8, 377,8.

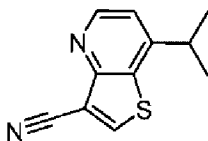
[00803] Этап 5. *N*-[5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-[7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин

[00804] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,90 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J = 9,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,09–3,51 (м, 6H), 3,40–3,34 (м, 2H), 3,30–3,25 (м, 3H), 1,49 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,42 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 546,2$; полученное значение: 546,1.

Пример 122. 2-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрил



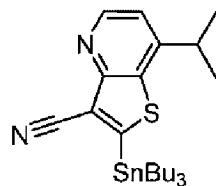
[00805] Этап 1. 7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрил



[00806] Смесь 3-йод-7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин (1,4 г, 4,6 ммоль, пример 121, этап 1), цианида цинка (250 мг, 2,13 ммоль), XPhos Pd G3 (0,39 г, 0,46 ммоль, CAS: 1445085-55-1), и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,91 мл, 5,5 ммоль) *N,N*-диметилацетамида (20 мл) перемешивали при 85 °С в течение ночи. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20%, EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, 0,860 ммоль,

выход 18,6%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{11}N_2S$ $[M+H]^+$: $m/z = 203,1$; полученное значение: 203,1.

[00807] Этап 2. 7-Изопропил-2-(трибутилстанил)тиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрил



[00808] К раствору 7-пропан-2-илтиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрила (40,1 мг, 0,198 ммоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли лития диизопропиламид (0,11 мл, 0,22 ммоль, 2,0 М в ТГФ/этилбензоле/гексанах) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Затем добавляли трибутил(хлор)станнан (0,060 мл, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили реактивом Карла Фишера (водн.) (1 мл, 0,3 ммоль, 0,3 н.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь пропускали через слой целита и экстрагировали с помощью EtOAc (1 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (72,0 г, 0,146 ммоль, выход 73,9%) в виде бесцветного масла. $R_f = 0,5$ (10% EtOAc/гексан).

[00809] Этап 3. 2-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрил

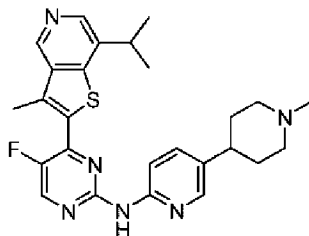
[00810] Смесь 7-пропан-2-ил-2-трибутилстаннилтиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрил (72,0 мг, 0,146 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (48,9 мг, 0,293 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладия (0) (25,4 мг, 0,0220 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–35%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг, 0,0817 ммоль, выход 55,9%) в виде бесцветного твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{11}ClFN_4S$ $[M+H]^+$: $m/z = 333,0$; полученное значение: 332,9.

[00811] Этап 4. 2-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрил

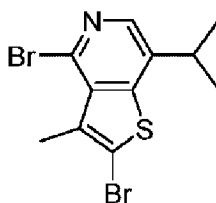
[00812] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,98 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J = 9,5, 2,9$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,09–3,52 (м, 4H), 3,50–3,33 (м, 7H), 1,50 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,43 (т,

$J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{28}FN_8S$ $[M+H]^+$: $m/z = 503,2$; полученное значение: 503,1.

Пример 123. 5-Фтор-N-[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-4-(3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

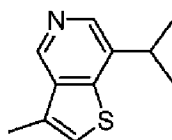


[00813] Этап 1. 2,4-Дибром-3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин



[00814] Смесь 2-бром-3-метил-7-пропан-2-ил-5H-тиено[3,2-с]пиридин-4-он (250 мг, 0,874 ммоль, пример 51, этап 4) и фосфорилбромид (376 мг, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. Реакцию гасили ледяной водой (3 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (202 мг, 0,579 ммоль, выход 66,2%). Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{12}Br_2NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 347,9, 349,9, 351,9$; полученное значение: 347,8, 349,8, 351,8.

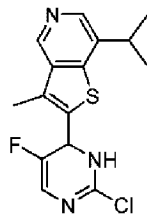
[00815] Этап 2. 3-Метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин



[00816] К раствору 2,4-дибром-3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин (200 мг, 0,573 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли Pd/C (20,0 мг, 0,0188 ммоль, 10% масс.) и триэтиламин (0,226 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (55,1 мг, 0,288 ммоль, выход 50,2%).

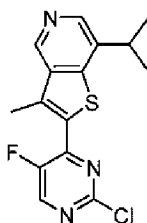
Расчетное значение ЖХМС для $C_{11}H_{14}NS$ $[M+H]^+$: $m/z = 192,1$; полученное значение: 191,8.

[00817] Этап 3. 2-(2-Хлор-5-фтор-1,6-дигидропиридин-6-ил)-3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин



[00818] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 121, этап 3. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{16}ClFN_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 324,1, 326,1$; полученное значение: 323,9, 325,9.

[00819] Этап 4. 2-(2-Хлор-5-фторпиридин-4-ил)-3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин

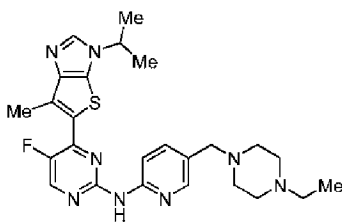


[00820] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 121, этап 4. Расчетное значение ЖХМС для $C_{15}H_{14}ClFN_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 322,1, 324,1$; полученное значение: 321,9, 323,8.

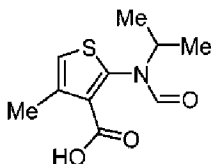
[00821] Этап 5. 5-Фтор-N-[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-4-(3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

[00822] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,47 (с, 1H), 8,96 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37–8,27 (м, 2H), 7,77 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,56–3,50 (м, 1H), 3,26–3,18 (м, 2H), 3,16–3,09 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,87 (д, $J = 2,9$ Гц, 3H), 2,31–2,19 (м, 2H), 2,16–2,04 (м, 2H), 1,60 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{26}H_{30}FN_6S$ $[M+H]^+$: $m/z = 477,2$; полученное значение: 477,1.

Пример 124. N-[5-[(4-Этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин

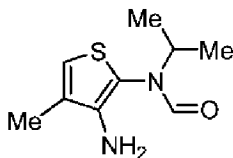


[00823] Этап 1. 2-[Формил(пропан-2-ил)амино]-4-метилтиофен-3-карбоновая кислота



[00824] К раствору муравьиной кислоты (1,00 мл, 0,264 ммоль) в хлороформе (20 мл) добавляли дихлорэтан (4,1 г, 0,26 ммоль) при $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционный сосуд удаляли из охлаждающей бани и затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли раствор 4-метил-2-(пропан-2-иламино)тиофен-3-карбоновой кислоты (39,3 г, 197 ммоль) в хлороформе (2,5 л). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и добавляли другую часть муравьиной кислоты (1,00 мл, 0,264 ммоль) и дихлорэтана (4,10 г, 0,260 ммоль). Эту процедуру повторяли 12 раз. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой и 1 н. HCl (водн.). Полученную смесь экстрагировали с использованием ДХМ (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 . После удаления растворителя остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5–100% EtOAc/гептаны, затем 2% AcOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (26,5 г, 117 ммоль, выход 59,1%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 228,2$; полученное значение: 228,1.

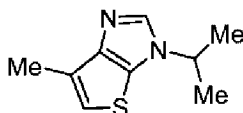
[00825] Этап 2. *N*-(3-Амино-4-метилтиофен-2-ил)-*N*-пропан-2-илформамид



[00826] К раствору 2-[формил(пропан-2-ил)амино]-4-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (2,40 г, 10,6 ммоль) и триэтиламина (4,42 мл, 31,7 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (3,41 мл, 15,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (150 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и экстрагировали с использованием

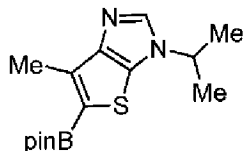
ДХМ (3 раза). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 . После удаления растворителя остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5–60% EtOAc/гептан, с 0,1% Et_3N) с получением указанного в заголовке соединения (9,80 г). Не являющееся чистым для анализа вещество использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 199,1$; полученное значение: 198,9.

[00827] Этап 3. 6-Метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол



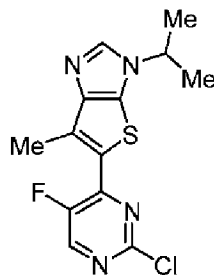
[00828] Смесь *N*-(3-амино-4-метилтиофен-2-ил)-*N*-пропан-2-илформамида (19,0 г, 95,8 ммоль) и POCl_3 (8,93 мл, 95,8 ммоль) в толуоле (150 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. Добавляли 10% Na_2CO_3 (водн.) и экстрагировали смесь с помощью ДХМ (3 раза). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 . После удаления растворителя остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5–80% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (12,4 г, 68,8 ммоль, 71,8%). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 181,1$; полученное значение: 181,2.

[00829] Этап 4. 6-Метил-3-пропан-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиено[2,3-d]имидазол



[00830] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 52, этап 6. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 307,2$. Полученное значение: 307,1.

[00831] Этап 5. 5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол



[00832] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами,

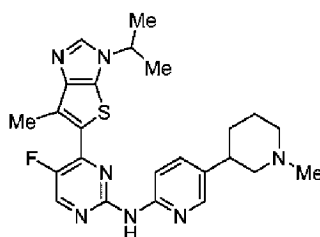
аналогичными описанным в примере 52, этап 6, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (дд, $J = 3,0, 0,7$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 4,55 (гепт., $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,74 (д, $J = 3,4$ Гц, 3H), 1,62 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H).

Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClFN}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 311,1$. Полученное значение: 310,9.

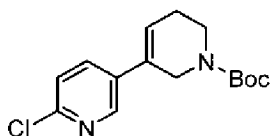
[00833] Этап 6. N-[5-[(4-Этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин

[00834] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, этап 8, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl (630 мг, 1,27 ммоль, 99%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,00 (с, 1H), 8,81 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,65 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,95–4,90 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,57 (уш. с, 2H), 3,27–3,11 (м, 6H), 2,76 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,65 (м, 2H), 1,70 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,37 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 495,2$; полученное значение: 495,2.

Пример 125. 5-Фтор-N-[5-[-1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 1)



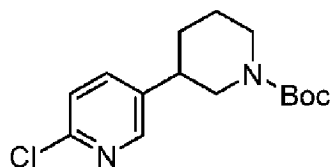
[00835] Этап 1. трет-Бутил 5-(6-хлорпиридин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат



[00836] Суспензию 5-бром-2-хлорпиридина (6,00 г, 31,2 ммоль), трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1 (2H)-карбоксилата (9,64 г, 31,18 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (1,14 г, 1,56 ммоль) и карбоната калия (17,24 г, 124,7 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) и воде (30 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), и фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои

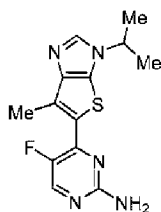
промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением темно-коричневого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc /гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (8,63 г, 29,3 ммоль, выход 93,9%) в виде бесцветного твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 295,1$; полученное значение: 294,9.

[00837] Этап 2. трет-Бутил-3-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (изомеры 1 и 2)



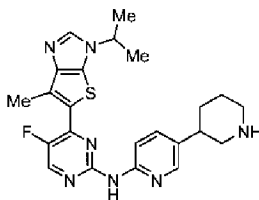
[00838] К раствору трет-бутил 5-(6-хлорпиридин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7,70 г, 26,1 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли PtO_2 (770 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Суспензию фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,00 г, 23,6 ммоль, выход 90,0%) в виде серого масла. Изомеры разделяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии на колонке Columntek Enantiocel A6 (35% MeOH/CO_2 , 100 бар) с получением указанного в заголовке соединения в виде двух изомеров: изомера 1 (3 г) и изомера 2 (3 г). Изомер 1: Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 297,1$; полученное значение: 296,9. Изомер 2: Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 297,1$; полученное значение: 296,9.

[00839] Этап 3. 5-Фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



[00840] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 53, этап 1. Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 292,1$; полученное значение: 292,0.

[00841] Этап 4. 5-Фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-[пиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (изомер 1)

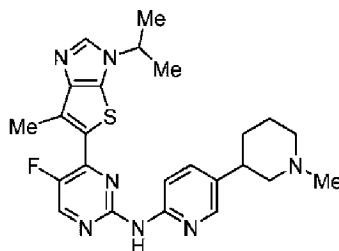


[00842] В запечатанную пробирку помещали 5-фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (53 мг, 0,18 ммоль), трет-бутил-3-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (изомер 1) (56 мг, 0,19 ммоль), XPhos Pd G2 (33 мг, 0,040 ммоль, CAS 1310584-14-5), трет-бутоксид натрия (69 мг, 0,72 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Смесь нагревали в атмосфере азота в течение 4 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (2–25% MeCN/0,1% TFA (водн.)) для получения указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (90,0 мг, 0,190 ммоль, количеств.). Расчетное значение ЖХМС для $C_{23}H_{27}FN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 452,2$; полученное значение: 452,0.

[00843] Этап 5. 5-Фтор-N-[5-[1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 1)

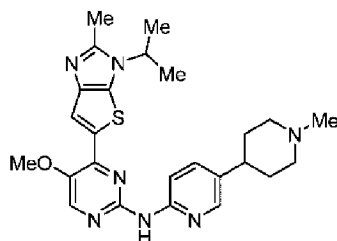
[00844] К суспензии 5-фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-[пиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (изомер 1) (90 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли уксусную кислоту (34,2 мкл, 0,600 ммоль), $NaBH_3CN$ (63 мг, 1,0 ммоль) и формальдегид (74,2 мкл, 1,00 ммоль, 37% масс. водн.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли MeCN (2 мл) и воду (0,5 мл). Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (от 2 до 25% MeCN/0,1% TFA (водн.)). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, подщелачивали с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали с использованием ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением желтого масла, которое затем растворяли в EtOAc (1 мл). Желаемый продукт осаждали из раствора через 2 мин. Полученное твердое вещество растворяли в воде (1 мл) и 2 н. HCl (0,23 мл, 2,3 экв.) и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (24,4 мг, 0,0524 ммоль, выход 23%) в виде соли HCl, желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39–8,26 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,80–4,78 (м, 1H), 3,73–3,50 (м, 2H), 3,25–3,18 (м, 2H), 3,17–3,01 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,76 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,21–2,06 (м, 2H), 2,05–1,93 (м, 1H), 1,91–1,76 (м, 1H), 1,67 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $C_{24}H_{29}FN_7S$ $[M+H]^+$: $m/z = 466,2$; полученное значение: 466,2.

Пример 126. 5-Фтор-N-[5-[1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 2)



[00845] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 125, этапы 4–5, с использованием трет-бутил-3-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (изомер 2) на этапе 4 с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,36–8,25 (м, 2H), 7,70 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,81–4,75 (м, 1H), 3,71–3,56 (м, 2H), 3,26–3,19 (м, 2H), 3,14–3,02 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,76 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,11 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,05–1,96 (м, 1H), 1,92–1,76 (м, 1H), 1,66 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 466,2$; полученное значение: 466,2.

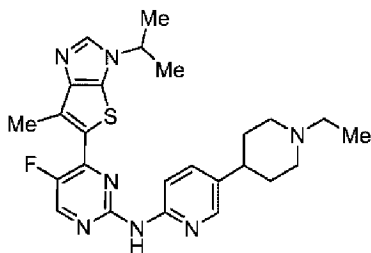
Пример 127. 4-(3-изопропил-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-метокси-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин



[00846] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 52, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,38 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,09 (дд, $J = 9,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,84 (гепт., $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,54 (д, $J = 11,9$ Гц, 2H), 3,08 (к, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,81 (д, $J = 4,1$ Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,07 (д, $J = 13,6$ Гц, 2H), 2,00–1,84 (м, 2H), 1,55 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 478,24$; полученное значение: 478,20.

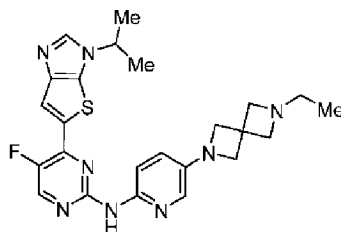
Пример 128. N-(5-(1-Этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-6-

метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



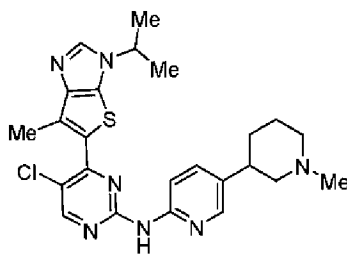
[00847] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 124, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,71 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,78–4,64 (м, 1H), 3,60 (д, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3,14 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,04–2,83 (м, 3H), 2,60 (д, $J = 3,8$ Гц, 3H), 2,18–1,89 (м, 4H), 1,62 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,37 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 480,2$; полученное значение: 480,2.

Пример 129. *N*-(5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин



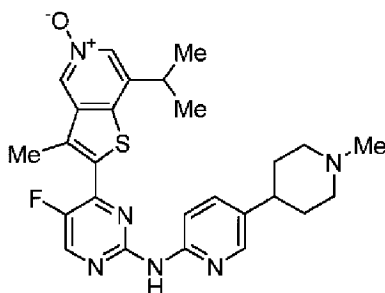
[00848] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 124, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли винной кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,55 (с, 1H), 8,54 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J = 8,9, 3,0$ Гц, 1H), 4,73 (гепт, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 4,00 (с, 4H), 2,99 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,55 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 1,03 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 479,21$; полученное значение: 478,77.

Пример 130. 5-хлор-4-(3-изопропил-6-метил-3*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-ил)-*N*-(5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин



[00849] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 124, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,47 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J = 8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4,77 (гепт, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,50 (т, $J = 11,3$ Гц, 2H), 3,85–3,20 (м, 3H), 2,80 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,05–1,59 (м, 4H), 1,54 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). Расчетное значение ЖХМС для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 482,19$; полученное значение: 482,20.

Пример 131. 2-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метилтиено[3,2-с]пиридин-5-оксид



[00850] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 50, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,07 (с, 1H), 8,93 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,40–8,30 (м, 3H), 7,67 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,27–3,06 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,72 (д, $J = 2,8$ Гц, 3H), 2,25 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,15–2,05 (м, 2H), 1,52 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H).

Пример А. Исследования ферментативной активности и цитотоксичности

Анализ ферментативной активности CDK4/циклина D1

[00851] Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным малообъемным микропланшетом (Greiner Bio-One). Измеряли катализируемое CDK4/циклином D1 фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствие соединений. Определение IC_{50} . Рекombинантный белок CDK4/циклин D1, экспрессируемый из клетки насекомого, был приобретен в ProQinase.

Испытуемые соединения растворяли в DMSO при 0,1 мМ и тестировали в дозе 9-дозовом режиме определения IC₅₀. Реакционную смесь получали путем смешивания CDK4/циклина D1 (конечная масса 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная масса 100 нМ, Perkinelmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 2 мМ) в буфере для анализа (20 мМ HEPES pH 7,4, 1 мМ EGTA, 0,05% BSA, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в DMSO добавляли в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E). Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре добавляли MgCl₂ (конечная масса 10 мМ) для инициации реакции. После инкубации при 37 °С в течение 60 минут реакцию смесь останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения, состоящего из буфера для определения Lance (Perkinelmer CR97-100C), 2 нМ LANCE Ultra Europium-anti-P-4E-BP1 (Perkinelmer, TRF0216-D), 10 мМ ЭДТА, и инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 60 минут в темноте. Сигнал реакции измеряли с помощью многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, 2102-0010). Значения IC₅₀ определяли путем аппроксимации данных к стандартным 4 параметрам с угловым коэффициентом Хилла с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. В таблице 4 ниже показаны значения IC₅₀, определенные этим анализом.

Анализ ферментативной активности CDK6/циклина D1

[00852] Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным малообъемным микропланшетом (Greiner Bio-One). Измеряли катализируемое CDK6/циклином D1 фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствие соединений, и использовали в определении IC₅₀. Рекомбинантный белок CDK6/циклин D1, экспрессируемый из клетки насекомого, был приобретен в ProQinase. Испытуемые соединения растворяли в DMSO при 0,1 мМ и тестировали в дозе 9-дозовом режиме определения IC₅₀. Реакционную смесь получали путем смешивания CDK6/циклина D1 (конечная масса 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная масса 100 нМ, Perkinelmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 250 мкМ) в буфере для анализа (20 мМ HEPES pH 7,4, 1 мМ EGTA, 0,05% BSA, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в DMSO добавляли в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E). Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре добавляли 0,1 мкл MgCl₂ (конечная масса 10 мМ) для инициации реакции. После инкубации при 37 °С в течение 60 минут реакцию смесь останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения,

состоящего из буфера для определения Lance (Perkinelmer CR97-100C), 2 нМ LANCE Ultra Europium-anti-P-4E-BP1 (Perkinelmer, TRF0216-D), 10 мМ ЭДТА, и инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 60 минут в темноте. Сигнал реакции измеряли с помощью многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, 2102-0010). Значения IC_{50} определяли путем аппроксимации данных к стандартным 4 параметрам с угловым коэффициентом Хилла с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. В таблице 4 ниже показаны значения IC_{50} , определенные этим анализом.

Исследования пролиферации клеток в клетках MCF7

[00853] Исследования пролиферации клеток проводили в клеточной линии аденокарциномы MCF7. Клетки выдерживали в DMEM (Corning, № по каталогу: 10-013-CV) с добавлением 10% об./об. FBS (Gibco, № по каталогу: 26140-079), 1% об./об. пенициллина-стрептомицина (Gibco, № по кат. 15140-122) высевали в 384-луночные планшеты с плотностью 100 или 200 клеток/луночка. Соединения, растворенные в DMSO, высевали в четырех повторностях с использованием цифрового диспенсера (D300E, Tecan) и тестировали на 9-точечном 3-кратном последовательном разведении. Клетки инкубировали в течение 10 суток в инкубаторе с активным увлажнением при 37 °C и 5% CO₂. В день 5 проводили обмен сред и добавление второго соединения. Жизнеспособность клеток измеряли с использованием реагента для люминесценции ATP-Lite 1-Step (Perkin Elmer, № по каталогу: 6016731) в соответствии с инструкциями производителя. Люминесцентный сигнал измеряли с помощью многорежимного считывателя планшетов (Envision 2105, Perkin Elmer). Необработанные файлы данных импортировали в Dotmatics Screening Ultra для анализа на IC_{50} . Значения люминесценции нормализовали по отношению как к фону, так и к DMSO для получения процентного содержания жизнеспособных клеток по сравнению с контролем — несущей средой DMSO. Результаты представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 7. Значения IC_{50}

Пример	CDK4_D1 <i>IC₅₀ (нМ)</i>	CDK6_D1 <i>IC₅₀ (нМ)</i>	PROLIFERATION_CTG_MCF7 <i>IC₅₀ (нМ)</i>
1	++++	+++	+++
2	++++	++++	++++
3	++++	+++	+++

4	++++	++++	+++
5	+++	—	+++
6	++++	—	+++
7	++++	—	+++
8	++++	—	+++
9	++++	++++	++++
10	++++	—	++
11	+++	—	++
12	++	—	—
13	++++	—	+++
14	++++	—	+++
15	++++	—	—
16	++++	—	+++
17	++++	+++	+++
18	+++	—	+++
19	+++	—	++
20	++++	—	+++
21	++++	—	+++
22	+++	—	++
23	++++	+++	+++
24	+++	—	++
25	+++	—	+++
26	++++	—	+++
27	+++	—	++
28	+++	—	++
29	+++	—	+++
30	++++	+++	+++
31	+++	—	++
32	++++	—	++
33	++++	—	++
34	++++	—	+++
35	++++	—	—
36	+++	—	++
37	+++	—	++

38	+++	—	+
39	+++	—	++
40	+++	—	+
41	++	—	+
42	++	—	+
43	+++	—	++
44	+++	—	++
45	+++	—	++
46	+++	—	++
47	+++	—	++
48	++	—	++
49	++	—	++
50	++++	++++	++++
51	++++	++++	+++
52	++++	++++	++++
53	++++	++++	+++
54	++++	+++	+++
55	++++	++++	+++
56	++++	++++	+++
57	++++	++++	+++
58	++++	+++	+++
59	++++	+++	+++
60	++++	++++	++++
61	++++	++++	++++
62	++++	++++	+++
63	+++	—	++
64	+++	+++	++
65	+++	—	—
66	+++	+++	—
67	++++	++++	+++
68	+++	—	—
68	++++	++++	+++
70	++++	—	—
71	++++	+++	+++

72	++++	++++	+++
73	++++	+++	+++
74	++++	+++	+++
75	++++	++++	++++
76	++++	—	—
77	++++	++++	+++
78	++++	++++	+++
79	++++	++++	+++
80	+++	+++	++
81	++++	++++	+++
82	++++	++++	+++
83	++++	—	+++
84	++++	++++	+++
85	++++	—	+++
86	++++	+++	+++
87	++++	++++	+++
88	++++	+++	+++
89	++++	++++	+++
90	++++	+++	+++
91	++++	++++	+++
92	++++	++++	+++
93	++++	+++	+++
94	++++	++++	+++
95	++++	+++	+++
96	+++	—	++
97	++++	++++	++++
98	++++	—	+++
99	++++	+++	+++
100	+++	—	++
101	+++	—	—
102	++++	++++	+++
103	++	—	—
104	+++	—	—
105	++++	—	+++

106	++	—	—
107	+++	—	—
108	++++	+++	+++
109	++++	+++	+++
110	++	—	—
111	+++	—	+++
112	++++	+++	+++
113	++	—	-
114	++++	+++	+++
115	++++	—	+++
116	++++	—	-
117	++++	—	-
118	++++	—	++
119	++	—	—
120	++++	++++	+++
121	++++	+++	+++
122	+++	—	—
123	++++	+++	+++
124	++++	++++	+++
125	++++	++++	+++
126	++++	++++	+++
127	+++	—	—
128	++++	++++	++++
129	++++	++++	++++
130	++++	+++	+++
131	+++	—	—

[00854] В таблице 7 «+» обозначает значение $IC_{50} > 2000$ нМ; «++» обозначает значение $IC_{50} 200 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 2000$ нМ; «+++» обозначает значение $IC_{50} 20 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 200$ нМ; а «++++» обозначает значение $IC_{50} \leq 20$ нМ.

Пример В. Определение соотношения в головном мозге и плазме у крыс Спрег-Доули

[00855] Соотношение содержания в головном мозге и в плазме (K_p) определяли у самцов крыс Спрег-Доули (возраст 7–9 недель) через четыре часа после однократной пероральной

дозы. Крысы проходили акклиматизацию, и им предоставляли свободный доступ к стандартному корму для грызунов и к воде в течение всего исследования. Испытуемые изделия готовили в виде раствора в концентрации 0,3, 0,4, 0,5 или 1,0 мг/мл в несущей среде, состоящей из 10 : 15 : 75 (об : об : об) диметиламида (ДМА) : Solutol HS15 : воды, и вводили перорально в дозировке 10 мл/кг трем крысам для получения конечных доз 3, 4, 5 или 10 мг/кг соответственно. Через 4 часа после введения дозы образцы крови собирали через катетер яремной вены в пробирки, содержащие K_2 ЭДТА в качестве антикоагулянта, и хранили на льду. Затем образцы крови центрифугировали при 4 °С и 6000 об/мин в течение 5 минут, и полученную плазму помещали в пробирки и хранили замороженными при -80 °С до момента анализа. Образцы цельного мозга также собирали через 4 часа после введения дозы. Измеряли и регистрировали массу каждого головного мозга, и образцы немедленно помещали на сухой лед. Затем образцы мозга переносили на хранение при -80 °С до момента анализа.

[00856] Перед анализом образцы головного мозга объединяли с водой (4 мл/1 грамм головного мозга) и гомогенизировали. Перед инъекцией образцы гомогената плазмы и головного мозга готовили для анализа путем осаждения ацетонитрила или смеси 1 : 1 (об : об) метанола:ацетонитрила. Затем образцы тщательно перемешивали, центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 минут, и полученную надосадочную жидкость переносили для анализа. Затем определяли концентрации исследуемых изделий в плазме и гомогенате головного мозга с помощью ЖХМС/МС и выполняли количественное определение по калибровочным стандартам, полученным с известными концентрациями в эквивалентной заготовке (не содержащей аналита) биологической матрицы. Затем K_p определяли путем деления концентрации в головном мозге с поправкой на разбавление на концентрацию в плазме для каждой крысы. Для всех расчетов предполагалось, что плотность головного мозга составляет 1 грамм/мл.

[00857] Результаты представлены в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Значения K_p

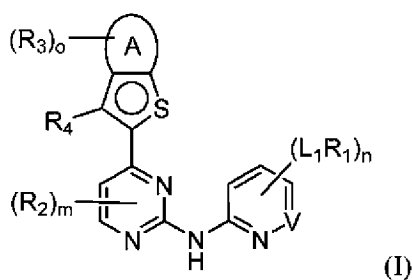
Пример	K_p	Пример	K_p
1	++	79	+
2	++	81	н. о.
3	+	82	+++
4	++	84	++
8	++	85	+++

9	++	86	++
18	н. о.	87	++
21	+	88	++
23	+++	89	+++
50	++	90	+
51	+++	91	+
52	++	93	+
53	н. о.	94	н. о.
54	+	95	++
55	+++	97	+
56	+++	99	+++
57	++	102	++
60	+	112	+
61	++	114	++
62	н. о.	115	+
64	+	120	++
67	н. о.	123	+++
68	++	124	++
71	н. о.	125	++
73	++	126	++
74	+	128	++
77	++	129	++
78	++	130	++

[00858] В таблице 8 «+» обозначает значение $K_p < 1,0$; «++» обозначает $1,0 \leq K_p < 3,0$; «+++» обозначает значение $K_p \geq 3,0$; а «н. о.» обозначает концентрацию головного мозга ниже предела обнаружения.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, где

кольцо A представляет собой 5–7-членный гетероарил;

V = CL₁R₁ или N

n равно 1, или 2, или 3;

m равно 1 или 2;

o равно 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый L₁ независимо представляет собой связь, O, NR или C₁–C₆ алкилен, где R представляет собой H или C₁–C₆ алкил;

каждый R₁ независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR^a, –SR^a, –NR^cR^d, –NR^aR^c, –C(O)R^b, –OC(O)R^b, –C(O)OR^b, –C(O)NR^cR^d, –S(O)R^b, –S(O)₂NR^cR^d, –S(O)(=NR^b)R^b, –SF₅, –P(O)R^bR^b, –P(O)(OR^b)(OR^b), –B(OR^c)(OR^d) или –S(O)₂R^b;

каждый R₂ независимо представляет собой H, D, галоген, C₁–C₈ алкоксид C₁–C₈ алкил, галогеналкил или CN

и

каждый R₃ независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, –OH, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ алкил, –C₂–C₆ алкенил, –C₂–C₆ алкинил, C₀–C₁ алк-арил, C₀–C₁ алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR^a, –OR^b, –SR^b, –NR^cR^d, –NR^aR^c, –C(O)R^b, –OC(O)R^b, –C(O)OR^b, –C(O)NR^cR^d, –S(O)R^b, –S(O)₂NR^cR^d, –S(O)(=NR^b)R^b, –SF₅, –P(O)R^bR^b, –P(O)(OR^b)(OR^b), –B(OR^d)(OR^c) или –S(O)₂R^b;

каждый R^a независимо представляет собой H, D, –C(O)R^b, –C(O)OR^c, –C(O)NR^cR^d, –C(=NR^b)NR^bR^c, –C(=NOR^b)NR^bR^c, –C(=NCN)NR^bR^c, –P(OR^c)₂, –P(O)R^cR^b, –P(O)OR^cOR^b, –S(O)R^b, –S(O)NR^cR^d, –S(O)₂R^b, –S(O)₂NR^cR^d, SiR^b₃, –C₁–C₁₀ алкил, –C₂–C₁₀ алкенил, –C₂–C₁₀ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый R^b независимо представляет собой H, D, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый R^c или R^d независимо представляет собой H, D, $-C_1-C_{10}$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-OC_1-C_6$ алкил, $-O$ -циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

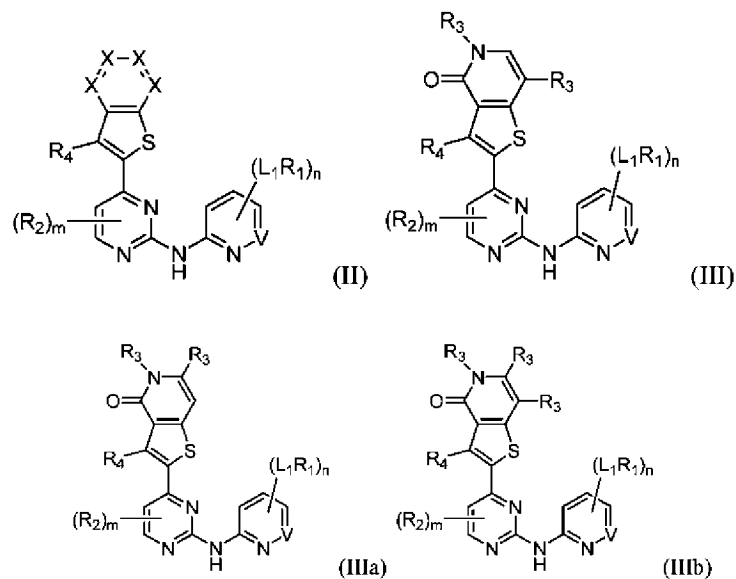
или R^c и R^d вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

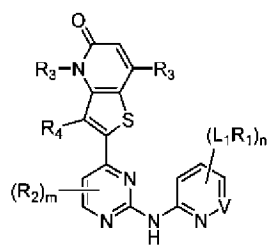
каждый R_4 независимо представляет собой H, D, галоген, C_1-C_8 алкоксид или C_1-C_8 алкил, галогеналкил или CN.

2. Соединение по п. 1, в котором кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N.
3. Соединение по п. 2, в котором 5-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N, представляет собой имидазол.
4. Соединение по п. 1, в котором кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N.
5. Соединение по п. 4, в котором 6-членный гетероарил, имеющий по меньшей мере два атома N, представляет собой пиримидин или пиридазин.
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором n равно 1.
7. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором n равно 2.
8. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором n равно 3.
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором m равно 1.
10. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором m равно 2.
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором o равно 1.

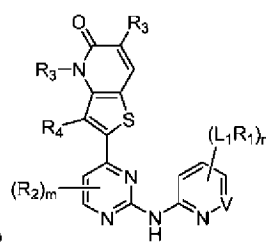
12. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором σ равно 2.
13. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором σ равно 3.
14. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором σ равно 4.
15. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором σ равно 5.
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один R_2 представляет собой H.
17. Соединение по любому из пп. 1–15, в котором по меньшей мере один R_2 представляет собой галоген.
18. Соединение по любому из пп. 1–15, в котором по меньшей мере один R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один R_3 представляет собой H.
20. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором по меньшей мере один R_3 представляет собой C_{1-6} алкил.
21. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором по меньшей мере один R_3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.
22. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором по меньшей мере один R^3 представляет собой гидроксилалкил.
23. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором по меньшей мере один R^3 представляет собой изопропил.
24. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором по меньшей мере один R^3 имеет оксосвязь с атомом азота.

25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один R_1 представляет собой незамещенный или замещенный 6-членный гетероциклоалкил.
26. Соединение по п. 25, в котором R_1 представляет собой незамещенный или замещенный пиперазин.
27. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором по меньшей мере один R_1 представляет собой незамещенный или замещенный 7-членный гетероциклоалкил.
28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R_4 представляет собой водород.
29. Соединение по любому из пп. 1–27, в котором R_4 представляет собой метил.
30. Соединение по любому из предшествующих пунктов в форме фармацевтически приемлемой соли.
31. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI или формулы VII:

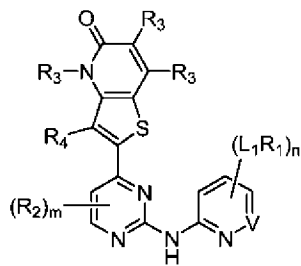




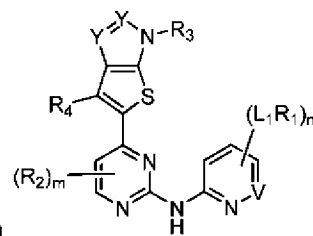
(IV)



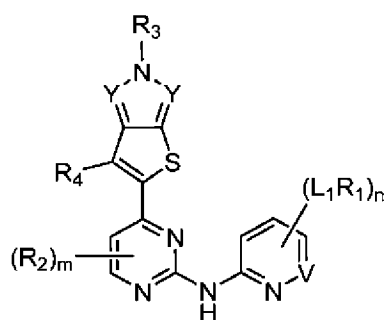
(IVa)



(IVb)



(V)



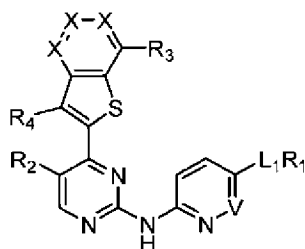
(VI), (VII);

или его фармацевтически приемлемую соль, где

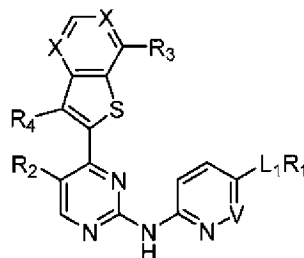
каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и

каждый Y независимо представляет собой N или CR₃ и по меньшей мере один Y представляет собой N.

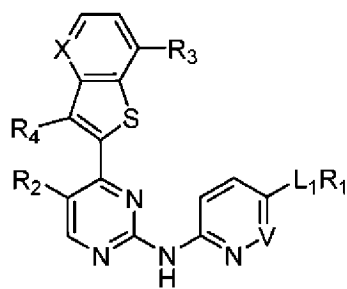
32. Соединение по п. 1 или п. 2, которое представляет собой соединение формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII:



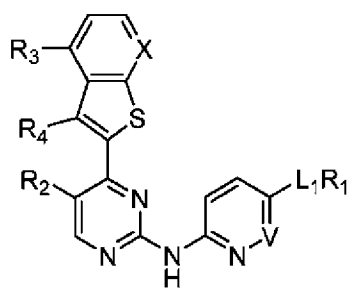
(VIII),



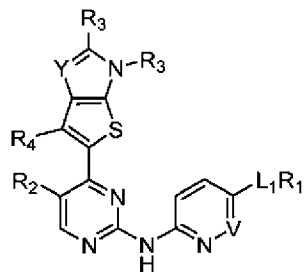
(IX),



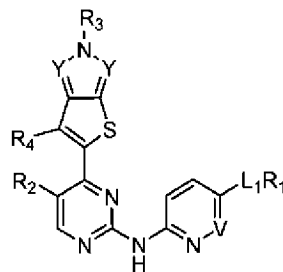
(X),



(XI),



(XII),



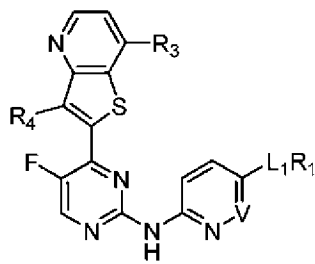
(XIII),

или его фармацевтически приемлемую соль, где

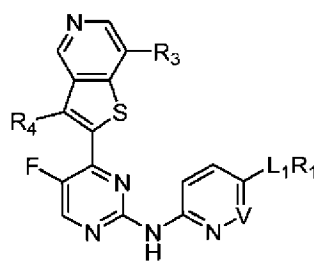
каждый X независимо представляет собой N, N-оксид или CR₃ и по меньшей мере один X представляет собой N или N-оксид; и

Y представляет собой N или CHR₃.

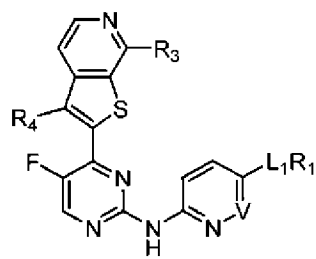
33. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы **XV**, формулы **XVI**, формулы **XVII**, формулы **XVIII**, формулы **XIX**, формулы **XX**, формулы **XXI**, формулы **XXII**, формулы **XXIII**, формулы **XXIV**, формулы **XXV**, формулы **XXVI** или формулы **XXVII**:



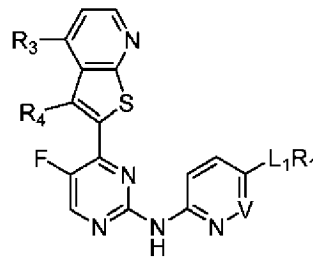
(XV),



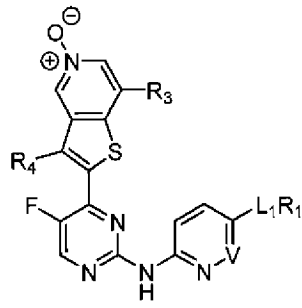
(XVI),



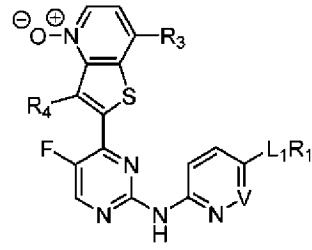
(XVII),



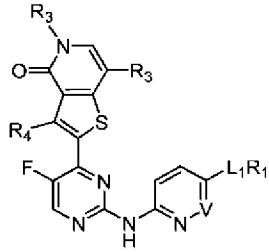
(XVIII),



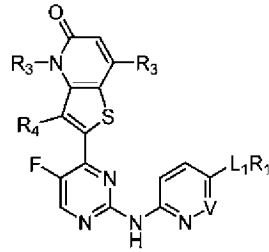
(XIX),



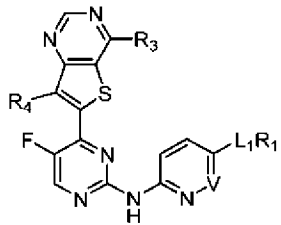
(XX),



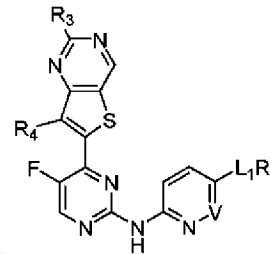
(XXI),



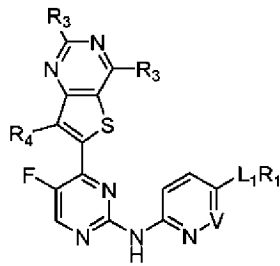
(XXII),



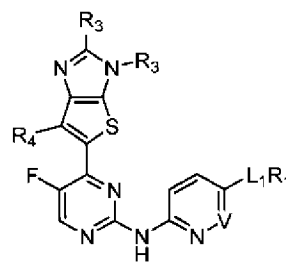
(XXIII),



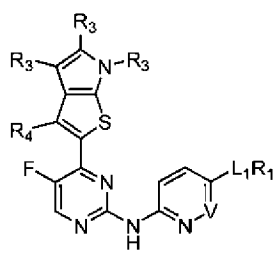
(XXIIIa)



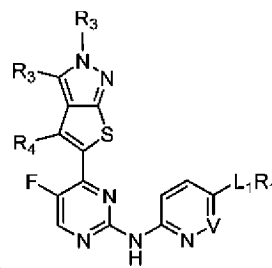
(XXIIIb),



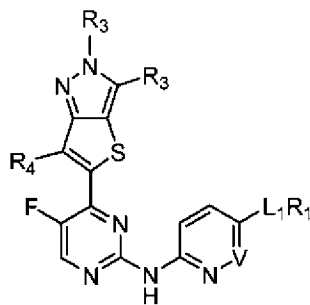
(XXIV),



(XXV),



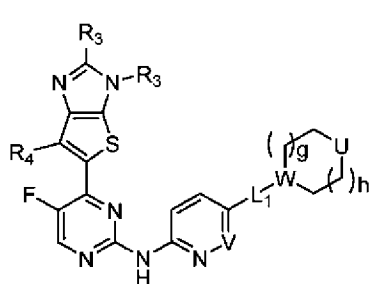
(XXVI),



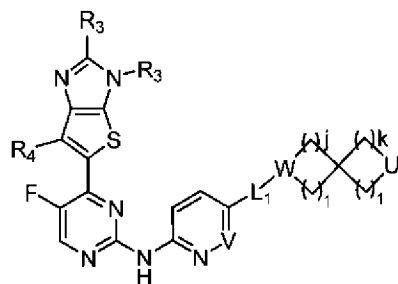
(XXVII),

или его фармацевтически приемлемую соль.

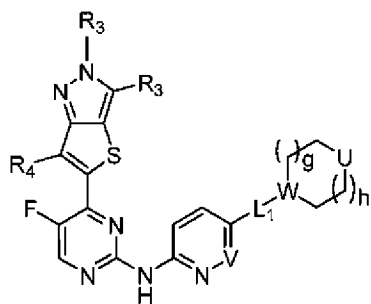
34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы **XXIX**, формулы **XXX**, формулы **XXXI** или формулы **XXXII**:



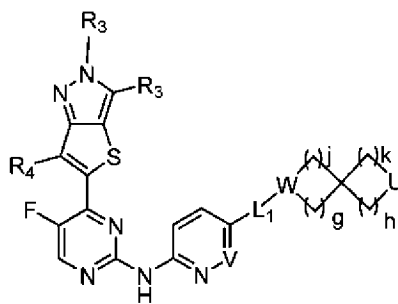
(XXIX),



(XXX),



(XXXI),



(XXXII),

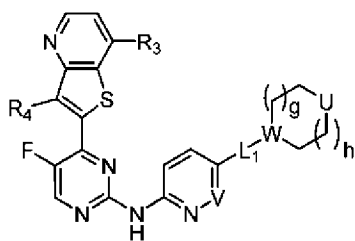
или его фармацевтически приемлемую соль; где

W представляет собой CH или N;

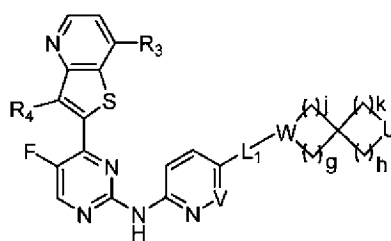
U представляет собой C(R₁₀)₂, NR₁₀ или O;

R₁₀ представляет собой H, фтор, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкоксид; и
каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3.

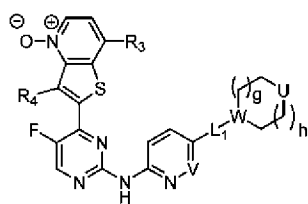
35. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы **XXXV**, формулы **XXXVI**, формулы **XXXVII**, формулы **XXXVIII**, формулы **XXXIX**, формулы **XL**, формулы **XLI**, формулы **XLII**, формулы **XLIII** или формулы **XLIV**:



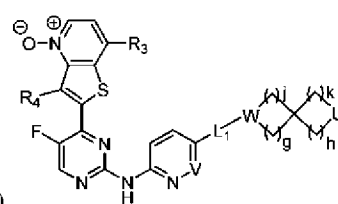
(XXXV),



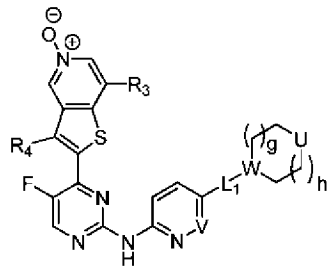
(XXXVI),



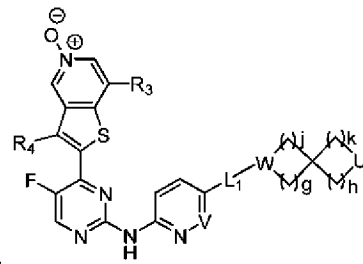
(XXXVII),



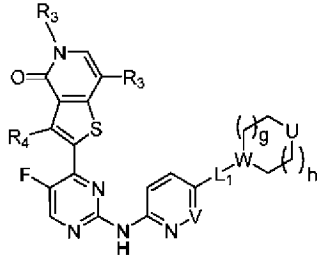
(XXXVIII),



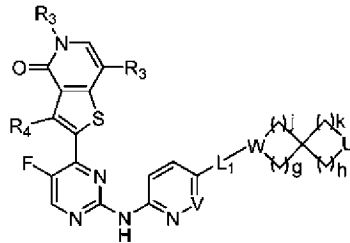
(XXXIX),



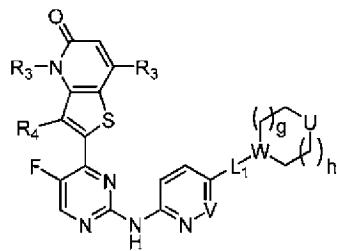
(XL),



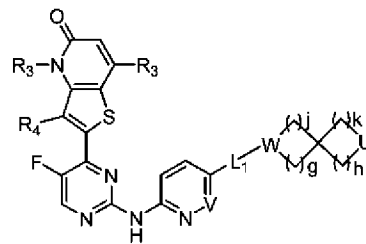
(XLI),



(XLII),



(XLIII),



(XLIV),

или его фармацевтически приемлемую соль; где

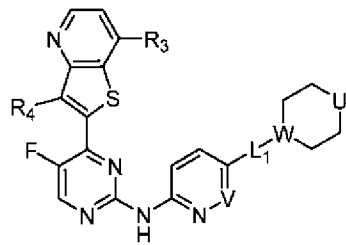
W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

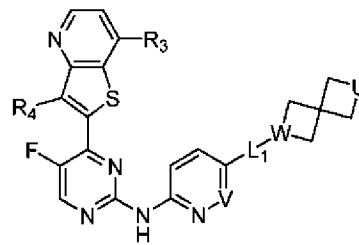
R_{10} представляет собой H, фтор, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкоксид; и

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3.

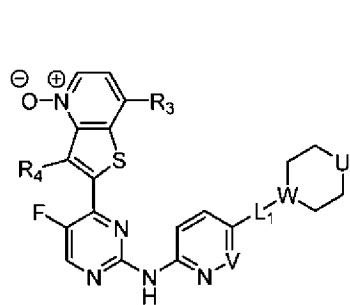
36. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы XLV, формулы XLVI, формулы XLVII, формулы XLVIII, формулы XLIX или формулы L:



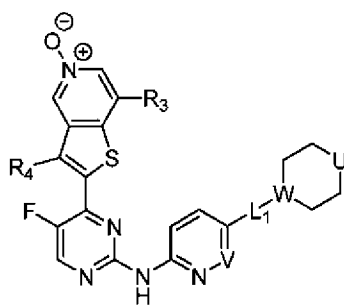
(XLV),



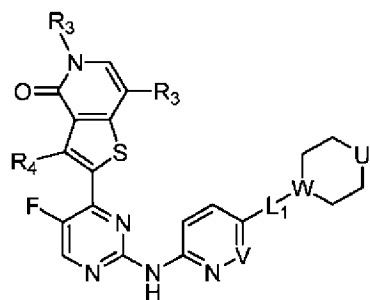
(XLVI),



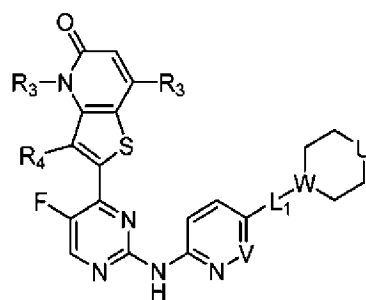
(XLVII),



(XLVIII),



(XLIX),



(L),

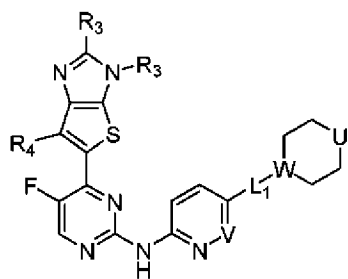
или его фармацевтически приемлемую соль; где

W представляет собой CH или N;

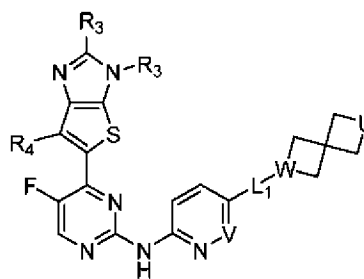
U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, фтор, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкоксид.

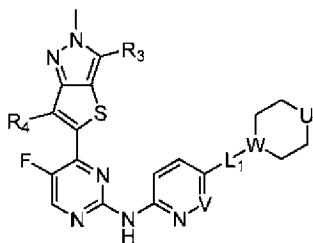
37. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы **LI**, формулы **LII**, формулы **LIII** или формулы **LIV**:



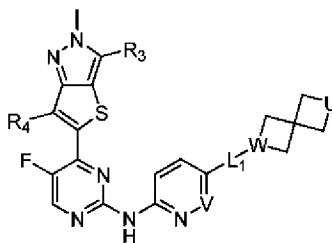
(LI),



(LII),



(LIII),



(LIV),

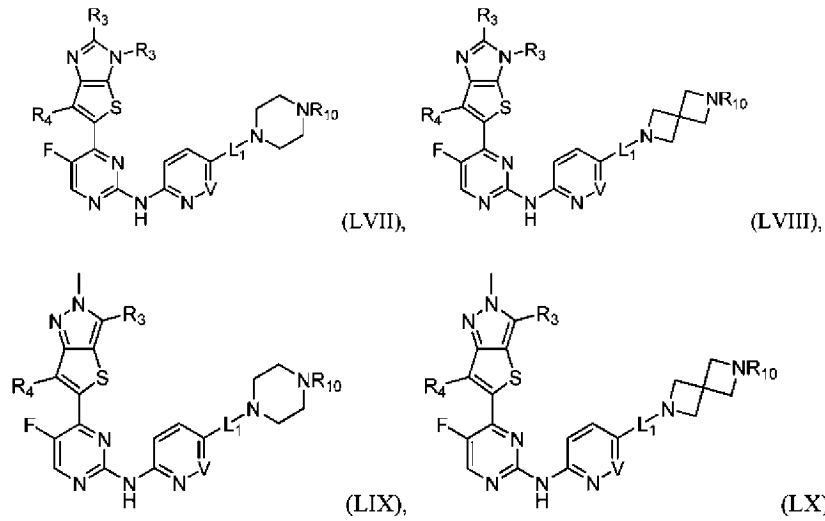
или его фармацевтически приемлемую соль; где

W представляет собой CH или N;

U представляет собой $C(R_{10})_2$, NR_{10} или O;

R_{10} представляет собой H, фтор, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкоксид.

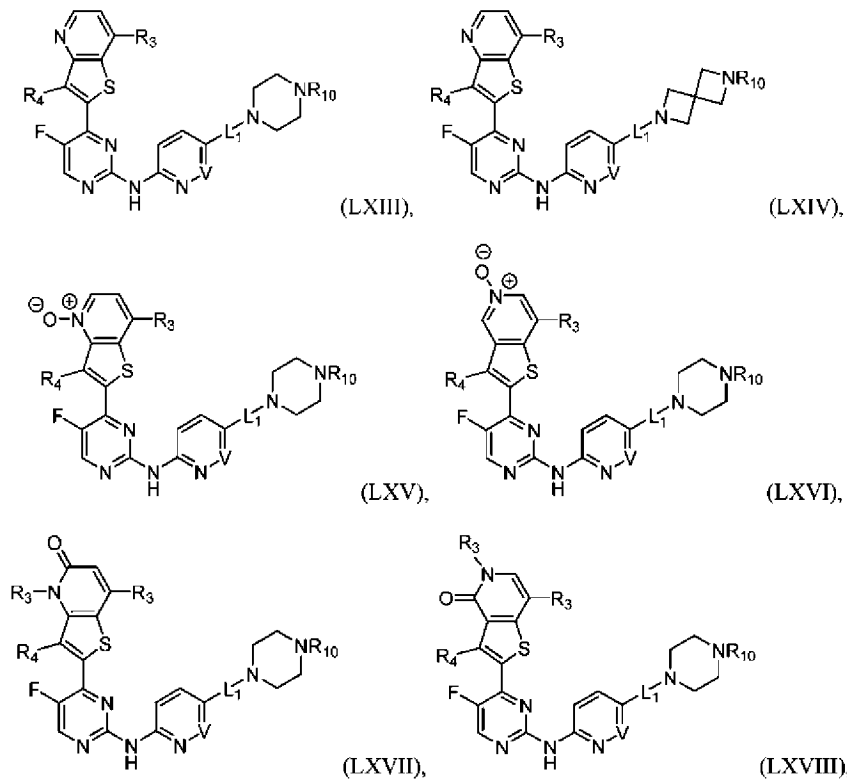
38. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы **LVII**, формулы **LVIII**, формулы **LIX** или формулы **LX**:



или его фармацевтически приемлемую соль; где

R_{10} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкоксид.

39. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы **LXIII**, формулы **LXIV**, формулы **LXV**, формулы **LXVI**, формулы **LXVII** или формулы **LXVIII**:



или его фармацевтически приемлемую соль; где R_{10} представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкоксид.

40. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой:

- 4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;
- N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклобутил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклобутил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;
- 5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклобутил-2,6-диметилтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклопентил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(3-циклопентил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(3-хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 2-[2-[2-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-

ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол;

2-[2-[2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(3-хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(7-пропан-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]пропан-2-ол;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

2-[2-[2-[[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

4-(3-хлор-7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-(5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-(5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

- 4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентил-3-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-[5-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентилтиено[3,2-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-морфолин-4-илпиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
- 4-(7-циклопентил-3-метилтиено[2,3-c]пиридин-2-ил)-5-фтор-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(4-циклопентил-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)-5-фтор-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
- N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(4-оксидо-7-пропан-2-илтиено[3,2-b]пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин;
- 2-[5-фтор-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметил-7-пропан-2-илтиено [3,2-c]пиридин-4-он;
- 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-

диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
 6-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-(5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин;
 (4-этилпиперазин-1-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон;
 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;
 2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(2-((5-(6-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 6-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-он;
 2-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он;
 или их фармацевтически приемлемую соль.

41. Соединение по любому из пп. 1–39, которое представляет собой:

N-[5-[[4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил]метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;
 1-[[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d] имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метил]-N,N-диметилпирролидин-3-карбоксамид;
 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-пиридин-2-илпиримидин-2-амин;
 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-[5-(1-метил-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил) пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;
 4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(4-этил-6,6-дифтор-

1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фтор-N-[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-октадейтеро-4-(тридейтерометил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N-[5-(5,5-дифтор-7-метил-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил]-4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]метанон;

N-[5-[3-(диметиламино) азетидин-1-ил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-[3-(диметиламино) пирролидин-1-ил]пиридин-2-ил]-4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-[5-(6-этил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

1-[6-[[4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-4-метилпиперазин-2-он;

2-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-((3aS,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(5-этил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-5-метилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-(метил-d3)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(2-((5-(1,4-дiazабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;

2-(5-фтор-2-((5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-

ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-
 7-изопропил-3-метил-5-(метил-d3)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-
 7-изопропил-5-метилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(2-((5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-
 изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-
 7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-
 ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-
 ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(2-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)
 пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-
 ил)амино) пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-
 7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-7-
 изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 2-(5-фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-
 ил)-7-изопропил-3,5-диметилтиено [3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 7-изопропил-5-метил-2-(2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил) пиридин-2-ил)амино)
 пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 7-изопропил-5-метил-2-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он;
 4-(6-((5-фтор-4-(7-изопропил-3,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-
 с]пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино) пиридин-3-ил)-1-метилпиперидин 1-оксид;
 5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-(5-(1-
 метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;
 N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-6-
 метил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
 4-(3-циклопропил-2,6-диметил-2H-тиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-(5-(6-этил-2,6-
 диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

2-(5-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с] пиразол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

1-(5-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с] пиразол-3-ил)этан-1-он;

1-(5-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с] пиразол-3-ил)этан-1-ол;

N-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-(2-метоксипропан-2-ил)-2,6-диметил-2Н-тиено[3,2-с] пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

4-(1,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[3,2-с]пиразол-5-ил)-N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

N-(5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)пиридазин-3-амин;

5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

трет-бутил 3-(2-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидротиено[2,3-d]пиридазин-7-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5Н)-он;

5-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-N,N,6-триметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-2-амин;

N-(5-(2-этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-[5-[1-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил) пиримидин-2-амин;

3-[6-[[5-фтор-4-(2-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]-1,4-диметилпиперазин-2-он;

((8aS)-6-(6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2,6-диметил-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-2-метилгексагидропирроло [1,2-a]пиразин-

3(4H)-он;

4-(2,6-диметил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(3-изопропил-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

N-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-[7-пропан-2-ил-3-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

2-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил;

5-фтор-N-[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-4-(3-метил-7-пропан-2-илтиено[3,2-c]пиридин-2-ил) пиримидин-2-амин;

N-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

5-фтор-N-[5-[1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 1);

5-фтор-N-[5-[1-метилпиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-(6-метил-3-пропан-2-илтиено[2,3-d]имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин (изомер 2);

4-(3-изопропил-2-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-5-метокси-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

N-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-6-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил) пиримидин-2-амин;

N-(5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил) пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-3H-тиено[2,3-d] имидазол-5-ил)пиримидин-2-амин;

5-хлор-4-(3-изопропил-6-метил-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-ил)-N-(5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин;

2-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-7-изопропил-3-метилтиено[3,2-c] пиридин-5-оксид;

или их фармацевтически приемлемую соль.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

43. Способ ингибирования CDK4 и CDK6, включающий соединение по любому из пп. 1–41 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию

по п. 42.

44. Способ лечения опосредованного CDK4 и опосредованного CDK6 заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1–41, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 42.

45. Способ по п. 44, причем опосредованное CDK4 и опосредованное CDK6 заболевание представляет собой онкологическое заболевание.

46. Способ по п. 45, причем онкологическое заболевание представляет собой рак молочной железы, злокачественные опухоли головного мозга, рак толстой кишки, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз, вторичный рак поджелудочной железы или вторичные метастазы в головной мозг.

47. Способ по п. 46, причем рак молочной железы представляет собой распространенный или метастатический HR+/HER2- или HR+/HER2+ рак молочной железы; и злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиобластому, астроцитому или глиому варолиевого моста головного мозга.

48. Способ по любому из пп. 43–47, в котором пациенту вводят фармацевтическую композицию по п. 42.

49. Способ по любому из пп. 43–48, в котором введение представляет собой пероральное введение.

50. Способ по любому из пп. 43–49, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного терапевтического агента.

51. Способ по п. 50, причем дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PRMT5, ингибитор киназы HER2, ингибитор ароматазы, антагонист рецепторов эстрогена или алкилирующий агент.

52. Способ по п. 51, причем ингибитор ароматазы представляет собой летрозол.
53. Способ по п. 51, причем антагонист рецепторов эстрогена представляет собой фулвестрант.
54. Способ по п. 51, причем алкилирующий агент представляет собой темозоломид.