



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101362** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61K 31/4365** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 11785</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Манніон Мішель (CA), Раппель Стефан (FR/CA), Кларідж Стефен Вільям (GB/CA), Годетте Фредерік (CA), Зан Ліжс (CA), Ісаковіч Любомір (CA), Сааведра Оскар Маріо (CA), Уно Тесююкі (JP), Кішіда Масаші (JP), Вайсбург Аркадій (CA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>27.02.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>МЕТИЛГЕН ІНК., 7220 Frederick-Banting, Montreal, Quebec H4S 2A1, Canada (CA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.03.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Ніколаєнко Вікторія Миколаївна, реєстр. №251</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/034,005</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CA 2,611,370 A1 (SAAVEDRA ET AL), 20.11.2006 CA 2,608,726 A1 (SAAVEDRA ET AL), 18.05.2007 CA 2,573,538 A1 (VAISBURG AND WILLIAM), 02.02.2006 CA 2,605,680 A1 (KIM ET AL), 02.11.2006 CA 2,603,125 A1 (KUBO ET AL), 05.10.2006 CA 2,636, 242 A1 (BLAKE ET AL), 29.05.2008 EICHLER WOLFRAM ET AL: "Antineovascular agents in the treatment of eye diseases", 2006, CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, VOL. 12, NR. 21, PAGE(S) 2645-2660 WO 2009/026717 A1 (METHYLGENE INC [CA]; CLARIDGE STEPHEN WILLIAM [CA]; ISAKOVIC LJUBOMIR), 05.03.2009
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>05.03.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.12.2010, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2013, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/CA2009/000228, 27.02.2009</b>	

**(54) ІНГІБІТОРИ АКТИВНОСТІ ПРОТЕЇНТИРОЗИНКІНАЗИ****(57) Реферат:**

Цей винахід стосується сполук, які інгібують активність протеїнтирозинкіназ.  
Зокрема, винахід стосується сполук, які інгібують активність протеїнтирозинкіназ рецепторів факторів росту, що приводить до інгібування сигналізації рецепторів, наприклад інгібування сигналізації рецепторів VEGF.

Винахід також пропонує сполуки, композиції та способи лікування хвороб та станів розростання клітин й офтальмологічних хвороб, розладів та станів.

**UA 101362 C2**



Пов'язані заявки

Ця заявка використовує привілеї тимчасової заявки США № 61/034,005 від 5 березня 2008 р. Зміст зазначеної заявки повністю включений сюди як посилальний матеріал.

Галузь техніки

5 Ця заявка стосується сполук, що інгібують активність протеїнтирозинкінази. Зокрема, винахід стосується сполук, що інгібують активність протеїнтирозинкінази рецепторів факторів росту, таким чином інгібуючи сигналізацію рецепторів, наприклад, рецепторів VEGF та рецепторів HGF. Особливо винахід стосується сполук, композицій та способів інгібування сигналізації рецепторів VEGF та рецепторів HGF.

10 Попередній рівень техніки

Тирозинкінази можна поділити на кінази рецепторів факторів росту (наприклад, EGFR, PDGFR, FGFR та erbB2) та нерецепторні кінази (наприклад, c-src та bcr-abl). Тирозинкінази рецепторного типу утворюють біля 20 різних підродин. Нерецепторні тирозинкінази також належать до багатьох підродин. Біологічна активність цих тирозинкіназ дуже різниється. 15 Рецепторні тирозинкінази - це великі ферменти, які охоплюють клітинну мембрану та посідають позаклітинний домен зв'язування для факторів росту, трансмембранний домен та внутрішньоклітинну частину, яка у ролі кінази фосфорилує специфічний тирозинний залишок у протеїнах, а відтак впливає на розростання клітин. Аберантна або неналежна активність протеїнкінази може сприяти посиленню хворобливих станів, пов'язаних з такою аберантною 20 активністю кінази.

Ангіогенез - важливий компонент певних нормальних фізіологічних процесів, наприклад, ембріогенезу або загоєння ран, але аберантний ангіогенез призводить до патологічних розладів, зокрема, росту пухлин. Ключовим фактором, що сприяє утворенню нових судин (ангіогенезу) пухлин, є VEGF-A (судинний ендотеліальний фактор росту A). VEGF викликає 25 ендотеліальне розростання клітини та міграцію шляхом сигналізації через два рецептори з високою спорідненістю - fms-подібним рецептором тирозинкінази Flt-1 та вставним рецептором кінази KDR, який містить домен. Ці сигнальні реакції суттєво залежать від димеризації рецептора та активації власної активності рецептора тирозинкінази (RTK). Зв'язування VEGF як гомодимера з дісульфідним зв'язком стимулює димеризацію рецептора та активує домен RTK. 30 Активність кінази самофосфорилує залишки тирозину у цитоплазмі рецептора, які надалі виступають як центри зв'язування для молекул, пов'язаних з поширенням каскаду сигналізації. Хоча для обох рецепторів можна відслідкувати чимало шляхів, найкраще вивчена сигналізація KDR, причому припускається мітогенна реакція за участі мітогенно активованих протеїнкіназ ERK-1 та ERK-2.

35 Перервання сигналізації рецептора VEGF - дуже перспективний прийом при лікуванні раку, бо ангіогенез є необхідною умовою росту будь-яких твердих пухлин, а зрілий ендотелій лишається відносно неактивним (за винятком жіночої репродуктивної системи та загоєння ран). Вивчалася низка експериментальних підходів до інгібування сигналізації VEGF, у тому числі застосування нейтралізуючих антитіл, антагоністів рецепторів, розчинних рецепторів, 40 антисенсорних конструктів та домінантно-негативних стратегій.

При всій привабливості антиангіогенної терапії шляхом лише інгібування VEGF цей підхід обмежується кількома міркуваннями. Рівні експресії VEGF можна підвищувати за рахунок різноманітних стимулів, а найважливішим є те, що гіпоксичний стан пухлин внаслідок інгібування VEGF може призводити до появи факторів, які самі сприяють інвазії пухлин та метастазів, що зводить нанівець застосування інгібіторів VEGF як протиракових ліків. 45

HGF (фактор росту гепатоцитів) та рецептор HGF c-met причетні до здатності пухлинних клітин протидіяти наслідкам інгібування VEGF. Вважається, що HGF, одержаний із стромних фібробластів або із самої пухлини, відіграє вирішальну роль в ангіогенезі пухлин, інвазій та метастазів. Наприклад, інвазивний рост певних ракових клітин різко прискорюється взаємодією 50 пухлина-строма через шлях HGF/c-Met (рецептор HGF). HGF, який вперше виявили як потужний мітоген для гепатоцитів, спочатку виділяється із стромних клітин, і його секреція може сприяти рухомості та інвазії різних ракових клітин, які паракринно виділяють c-Met. Зв'язування HGF з c-Met веде до фосфорилування рецепторів та активації сигналізації Ras/мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), сприяючи поширенню ракових клітин. Більш того, саме стимулювання шляху HGF/c-met може викликати експресію VEGF, прямо збуджуючи ангіогенну активність. 55

Отже, протипухлинні антиангіогенні стратегії або підходи, спрямовані на сигналізацію VEGF/VEGFr або HGF/c-met, можуть стати просунутими засобами лікування раку.

Тирозинкінази також відіграють роль у патології офтальмологічних захворювань, розладів та станів, наприклад, вікової дегенерації жовтої плями (AMD) та діабетичної ретинопатії (DR). 60 Сліпота внаслідок цих захворювань пов'язується з аномаліями утворення судин сітківки.

Формування нових кровоносних судин регулюється факторами росту, як от VEGF та HGF, які активують рецептори тирозинкіназ, що створює шляхи сигналізації, а це призводить до витоку плазми до плями і втрати зору. Отже, з кіназами треба боротися при лікуванні зорових хвороб, пов'язаних з судиноутворенням.

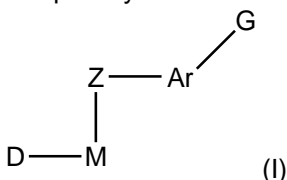
5 Як бачимо, існує потреба у створенні стратегії контролю утворення судин в очі та лікуванні очних хвороб.

Далі описуються малі молекули, які є потужними інгібіторами активності протеїнтирозинкіназ.

Сутність винаходу

10 Цей винахід пропонує нові сполуки та способи лікування хвороб, пов'язаних з інгібуванням активності кіназ, у тому числі хвороб, пов'язаних з інгібуванням активності протеїнтирозинкіназ, наприклад, хвороб, пов'язаних з інгібуванням активності протеїнтирозинкіназ рецепторів факторів росту, як от хвороб, пов'язаних з інгібуванням сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, таких, як ті, що пов'язані з інгібуванням сигналізації рецепторів VEGF. В одному з варіантів здійснення винаходу йдеться про хвороби, пов'язані з розростанням клітин. В іншому варіанті це офтальмологічні хвороби. Сполуки згідно з винаходом є інгібіторами активності кіназ, наприклад, протеїнтирозинкіназ, у тому числі активності протеїнтирозинкіназ рецепторів факторів росту, або, наприклад, сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу.

У першому аспекті винахід пропонує сполуку формули (I), що діє як інгібітор кіназ:



20 та її N-оксиди, гідрати, сольвати, фармацевтично прийнятні солі, прекурсори та комплекси, а також рацемічні та скалемічні суміші, діастереомери та енантіомери, причому D, M, Z, Ar та G визначені в описі. Оскільки сполуки згідно з винаходом є інгібіторами кіназ, вони слугують для дослідження ролі кіназ як у нормальному, так і у хворобливому стані. У деяких варіантах здійснення винахід пропонує сполуки, здатні інгібувати сигналізацію рецепторів VEGF, а відтак придатні для дослідження ролі VEGF як у нормальному, так і у хворобливому стані.

25 Під "сполукою формули (I)", (або "сполукою згідно з першим аспектом винаходу", або "сполукою згідно з винаходом" тощо) треба розуміти також її N-оксиди, гідрати, сольвати, фармацевтично прийнятні солі, прекурсори та комплекси, а також рацемічні та скалемічні суміші, діастереомери та енантіомери, якщо не зазначено інакше.

30 У другому аспекті винахід стосується композицій, які містять сполуку згідно з винаходом та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розбавник. Наприклад, композиції за винаходом містять сполуку, яка є інгібітором сигналізації рецептора VEGF, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розбавник.

35 У третьому аспекті винахід пропонує спосіб інгібування активності кіназ, у тому числі протеїнтирозинкіназ, наприклад, активності тирозинкіназ рецепторів факторів росту, згідно з яким кіназу вводять у контакт із сполукою згідно з винаходом або з композицією згідно з винаходом. У деяких варіантах цього аспекту винахід пропонує спосіб інгібування сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, наприклад, інгібування сигналізації рецепторів VEGF. Інгібування може відбуватися у клітині або у багатоклітинному організмі. Якщо йдеться про клітину, у спосіб згідно з цим аспектом винаходу клітину вводять у контакт із сполукою згідно з винаходом або з композицією згідно з винаходом. У багатоклітинному організмі у спосіб згідно з цим аспектом винаходу сполуку або композицію згідно з винаходом вводять до організму. У 45 деяких варіантах організм може належати ссавцю, наприклад, примату, як от людині.

У четвертому аспекті винахід пропонує спосіб інгібування ангіогенезу, згідно з яким хворому, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах цього аспекту ангіогенез, що підлягає інгібуванню, пов'язаний з ростом пухлини. В інших варіантах підлягає інгібуванню ангіогенез сітківки. У деяких варіантах цього 50 аспекту хворим є ссавець, наприклад, примат, наприклад, людина.

У п'ятому аспекті винахід пропонує спосіб лікування хвороб, пов'язаних з активністю кіназ, наприклад, хвороб, які реагують на інгібування активності протеїнтирозинкіназ, наприклад, хвороб, які реагують на інгібування активності протеїнтирозинкіназ рецепторів фактору росту. У деяких варіантах цього аспекту винахід пропонує спосіб лікування хвороб, які реагують на інгібування сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, наприклад, хвороб, які реагують на 55 інгібування сигналізації рецептора VEGF, згідно з яким до організму, який потребує такого

лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах організм може належати ссавцю, наприклад, примату, як от людині.

У шостому аспекті винахід пропонує спосіб лікування хвороб розростання клітин, згідно з яким хворому, який потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах цього аспекту хворобою розростання клітин є рак. У деяких варіантах цього аспекту хворим є ссавець, наприклад, примат, наприклад, людина.

У сьомому аспекті винахід пропонує спосіб лікування офтальмологічних хвороб, розладів або станів, згідно з яким хворому, який потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах цього аспекту хвороба спричинена хороїдальним ангиогенезом. У деяких варіантах цього аспекту хворим є ссавець, наприклад, примат, наприклад, людина.

У восьмому аспекті винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом у виробництві ліків для інгібування активності кіназ, у тому числі протеїнтирозинкіназ, наприклад, активності тирозинкіназ рецепторів факторів росту. У деяких варіантах цього аспекту винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом у виробництві ліків для інгібування сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, наприклад, інгібування сигналізації рецепторів VEGF. У деяких варіантах цього аспекту винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом у виробництві ліків проти хвороб, які реагують на інгібування активності кіназ. У деяких варіантах цього аспекту хвороба реагує на інгібування активності протеїнтирозинкіназ, наприклад, інгібування активності протеїнтирозинкіназ рецепторів факторів росту. У деяких варіантах цього аспекту хвороба реагує на інгібування сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, наприклад, хвороб, які реагують на інгібування сигналізації рецептора VEGF. У деяких варіантах хвороба являє собою хворобу розростання клітин, наприклад, рак. У деяких варіантах цього аспекту хвороба являє собою офтальмологічну хворобу, розлад або стан. У деяких варіантах цього аспекту офтальмологічна хвороба, розлад або стан спричинена хороїдальним ангиогенезом. У деяких варіантах цього аспекту хвороба являє собою вікову дегенерацію жовтої плями, діабетичну ретинопатію або набряк сітківки.

У дев'ятому аспекті винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом або композицій згідно з винаходом у виробництві ліків для інгібування активності кіназ, у тому числі протеїнтирозинкіназ, наприклад, активності протеїнтирозинкіназ рецепторів факторів росту. У деяких варіантах цього аспекту винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом або композицій згідно з винаходом. У деяких варіантах цього аспекту інгібування сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, наприклад, інгібування сигналізації рецепторів VEGF.

У десятому аспекті винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом або композицій згідно з винаходом для лікування хвороб, пов'язаних з активністю кіназ, наприклад, хвороб, які реагують на інгібування активності протеїнтирозинкіназ, наприклад, хвороб, які реагують на інгібування активності протеїнтирозинкіназ рецепторів факторів росту. У деяких варіантах цього аспекту винахід пропонує застосування сполук згідно з винаходом або композицій згідно з винаходом для лікування хвороб, які реагують на інгібування сигналізації тирозинкіназ рецепторного типу, наприклад, хвороб, які реагують на інгібування сигналізації рецептора VEGF. У деяких варіантах цього аспекту хвороба являє собою хворобу розростання клітин, наприклад, рак. У деяких варіантах цього аспекту хвороба являє собою офтальмологічну хворобу, розлад або стан. У деяких варіантах цього аспекту офтальмологічна хвороба, розлад або стан спричинена хороїдальним ангиогенезом.

Вище наведений лише підсумок деяких аспектів винаходу, який ніяким чином не обмежує його сутність. Ці та інші аспекти винаходу докладніше описуються далі.

#### Докладний опис винаходу

Цей винахід стосується сполук, композицій та способів інгібування активності кіназ, у тому числі активності протеїнтирозинкіназ, наприклад, активності рецепторів протеїнкіназ, як от рецепторів VEGF-KDR. Також винахід стосується сполук, композицій та способів інгібування ангиогенезу, лікування хвороб, пов'язаних з інгібування активності кіназ, з розростанням клітин та лікування офтальмологічних хвороб, розладів та станів. Патентна та наукова література з цієї тематики відбиває знання, доступні фахівцям. Цитовані тут видані патенти, опубліковані заявки та статті включені до цього опису як посилальний матеріал, наскільки це потрібно для розуміння винаходу. У разі розбіжностей перевага віддається цьому опису.

Для цілей цього винаходу застосовуються наступні визначення (якщо прямо не застережено інакше):

Заради простоти хімічні сполучення розглядаються переважно як одновалентні (наприклад,

алкіл, арил тощо). Втім, такі сполучення можуть бути й багатовалентними за структурних обставин, що цілком зрозумілі фахівцям. Наприклад, хоча сполучення "алкіл" здебільшого трактується як одновалентний радикал (наприклад,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), у деяких випадках сполучення з двохвалентним зв'язком може бути "алкілом", й фахівці зрозуміють, що йдеться про двохвалентний радикал (наприклад,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), що є еквівалентом терміну „алкілен.” Подібним чином в обставинах, коли потрібне двохвалентне сполучення й воно називається "арилом", фахівці зрозуміють, що термін "арил" стосується відповідного двохвалентного сполучення – арилену. Мається на увазі, що всі атоми мають нормальну кількість валентностей для утворення зв'язку (тобто 4 для вуглецю, 3 для N, 2 для O та 2, 4 або 6 для S, у залежності від стану окислення S). У певних випадках сполучення може визначатися, наприклад, як  $(\text{A})_a\text{-B-}$ , де a=0 або 1. У цьому разі, якщо a = 0, то сполучення буде B-, а при a = 1 воно стає -.

Для простоти, посилання на " $\text{C}_n\text{-C}_m$ гетероциклілі" або " $\text{C}_n\text{-C}_m$ гетероарил" означає, що гетероциклілі або гетероарил має від "n" до "m" атомів у кільці, причому "n" та "m" – цілі числа. Отже, наприклад,  $\text{C}_5\text{-C}_6$  гетероциклілі - це 5- або 6-членне кільце з принаймні одним гетероатомом, а саме піролідинил ( $\text{C}_5$ ), піперазиніл та піперидиніл ( $\text{C}_6$ );  $\text{C}_6$ гетероарил – це, наприклад, піриділ та піриміділ.

Термін „гідрокарбіл" охоплює алкіли, алкеніли або алкініли з прямим, розгалуженим або циклічним ланцюгом, як визначено тут. " $\text{C}_0$ " гідрокарбіл означає ковалентний зв'язок. Отже, " $\text{C}_0\text{-C}_3$  гідрокарбіл" включає ковалентний зв'язок, метил, етил, етеніл, етініл, пропил, пропеніл, пропініл та циклопропил.

Термін "алкіл" поширюється на аліфатичну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, зокрема, 1-8 атомів вуглецю, зокрема, 1-6 атомів вуглецю. У деяких варіантах алкільну групу має від 2 до 12 атомів вуглецю, зокрема, 2-8 атомів вуглецю, зокрема, 2-6 атомів вуглецю. До алкільних груп належать, зокрема, метил, етил, пропил, ізопропил, бутіл, ізобутіл, сек-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо. " $\text{C}_0$ " алкіл (як от " $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкіл") – це ковалентний зв'язок.

Термін "алкеніл" стосується ненасичених аліфатичних груп з прямим або розгалуженим ланцюгом та одним або кількома подвійними зв'язками вуглець-вуглець, які мають від 2 до 12 атомів вуглецю, зокрема, 2-8 атомів вуглецю, зокрема, 2-6 атомів вуглецю. Як приклади алкенільних груп можна навести етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл та гексеніл.

Термін "алкініл" стосується ненасичених аліфатичних груп з прямим або розгалуженим ланцюгом та одним або кількома потрійними зв'язками вуглець-вуглець, які мають від 2 до 12 атомів вуглецю, зокрема, 2-8 атомів вуглецю, зокрема, 2-6 атомів вуглецю. Як приклади алкенільних груп можна навести етініл, пропініл, бутиніл, пентиніл та гексиніл.

Термінами "алкілен", "алкенілен" "алкінілен" тут позначаються алкільні, алкенільні або алкінільні групи, як визначено вище, які займають проміжне положення та зв'язують дві інші хімічні групи. Приклади алкіленових груп – це метилен, етилен, пропилен та бутилен. Приклади алкеніленових груп – етенілен, пропенілен та бутенілен. Приклади алкініленових груп – етінілен, пропінілен та бутинілен.

Терміном „карбоцикл" тут позначаються циклоалкільні або арильні утворення.

"Циклоалкіл" – це насичена, частково ненасичена або ненасичена моно-, бі-, три- або поліциклічна вуглеводнева група, яка має від 3 до 15 атомів вуглецю, зокрема, 3-8 атомів вуглецю, зокрема, 6-6 атомів вуглецю, зокрема, 5 або 6 атомів вуглецю. У деяких варіантах циклоалкільна група комбінується в арильну, гетероарильну або гетероциклічну групу. Приклади циклоалкільних груп, зокрема, - циклопентен-2-енон, циклопентен-2-енол, циклогекс-2-енон, циклогекс-2-енол, циклопропил, циклобутіл, циклобутеніл, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклооктил тощо.

Термін "гетероалкіл" охоплює насичені, частково ненасичені або ненасичені аліфатичні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, де один або кілька атомів вуглецю в групі незалежно один від одного заміщені гетероатомом, обраним з-поміж O, S та N.

"Арил" - це моно-, бі-, три- або поліциклічна ароматична група, які містять від одного до трьох ароматичних кілець. У деяких варіантах арил -  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  ароматична група, зокрема,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арильна група, як от  $\text{C}_6$  арильна група. Приклади арильних груп, зокрема, - феніл, нафтил, антраценіл та флуореніл.

Терміни "аралкіл" або "арилалкіл" стосуються груп, які містять арильну групу, ковалентно зв'язану з алкільною групою. Якщо аралкільну групу називають "можливо заміщеною", це означає, що як арильна, так і алкільна група незалежно одна від одної можуть бути заміщені або незаміщені. У деяких варіантах аралкільною групою є  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алк}(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{арил}$ , як от бензил, фенетил та нафтилметил. Для простоти, запис "арилалкіл" тут означає порядок груп у сполученні - "арил-алкіл". Подібним чином "алкіл-арил" – це інший порядок груп у сполученні "алкіл-арил".

Терміни "гетероциклі", "гетероциклічний" або "гетероцикл" охоплюють групи з моно-, бі- або полі циклічною структурою, які мають від 3 до біля 14 атомів, зокрема, 3-8 атомів, зокрема, 4-7 атомів, як от 5 або 6 атомів, де один або більше атомів, наприклад, 1 або 2 атоми, незалежно один від одного обрані з-поміж N, O та S, а інші атоми, що утворюють кільце – то атоми вуглецю. Структура кільця може бути насиченою, ненасиченою або частково ненасиченою. У деяких варіантах гетероциклічна група є неароматичною, тоді вона носить назву гетероциклоалкільної. У біциклічній або поліциклічній структурі одне або кілька кілець можуть бути ароматичними, як, наприклад, одне кільце біциклічного гетероциклу або одне чи два кільця трициклічного гетероциклу, як от індан та 9,10-дігідроантрацен. Приклади гетероциклічних груп, зокрема, - епоксі, азиридиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, тіазолідиніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, морфолін, тієніл, піриділ, 1,2,3-триазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піперазин, піпериділ, піперидин, морфолініл, гомопіперазиніл, гомопіперазин, тіоморфолініл, тіоморфолін, тетрагідропіроліл та аепаніл. У деяких варіантах гетероциклічна група комбінується в арильну, гетероарильну або циклоалкільну групу. До таких комбінованих гетероциклів належать, зокрема, тетрагідрохінолін та дігідробензофуран. Цей термін не стосується сполук, у яких атом O або S у кільці сусідить з іншим атомом O або S.

У деяких варіантах гетероциклічна група являє собою гетероарильну групу. Під терміном "гетероарил" тут розуміється моно-, бі-, три- або поліциклічна група, яка має від 5 до 14 атомів у кільці, зокрема, 5, 6, 9 або 10 атомів у кільці; наприклад 6, 10 або 14 рі-електронів у циклічному розташуванні, причому поряд з атомами вуглецю вона має один або кілька гетероатомів, незалежно один від одного обраних з-поміж N, O та S. Наприклад, гетероарильними групами є, зокрема, піримідиніл, бензімідазоліл, тієніл, бензотіазоліл, бензофураніл та індолініл. Також як приклади гетероарильних груп можна навести тієніл, бензотієніл, фурил, бензофурил, дібензофурил, піроліл, імідазоліл, піриділ, піразиніл, піримідиніл, індоліл, хінолін, ізохінолін, хіноксалініл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл та ізоксазоліл.

Терміни "арил", "гетероарил" або "гетероциклілен" стосуються арильних, гетероарильних або гетероциклічних груп, як визначено вище, які розташовані між двома іншими хімічними групами та пов'язують їх.

Як приклади гетероциклів та гетероарилів можна навести, зокрема, азепиніл, азетидиніл, акридиніл, азотиніл, бензідоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензофурил, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензотриазоліл, бензотетразоліл, бензіоксазоліл, бензіотіазоліл, бензімідазолініл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бієнзпіраніл, карбазоліл, 4aH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, циннолініл, кумариніл, декагідрохінолініл, 1,3-діоксолан, 2H, 6H-1,5,2-дітіазиніл, дігідрофуоро[2,3-b]тетрагідрофуран, дігідрізонідоліл, дігідрохіназолініл (як от 3,4-дігідро-4-оксо-хіназолініл), фураніл, фуропіридиніл (як от фуоро[2,3-c]піридиніл, фуоро[3,2-b]піридиніл або фуоро[2,3-b]піридиніл), фурил, фуразаніл, гексагідродіазепиніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, індазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолиніл, індолізініл, індоліл, 3H-індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазолідиніл, ізотіазоліл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, метилендіоксіфеніл, морфолініл, нафтиридиніл, октагідрізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, оксетаніл, 2-оксоазепиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатініл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, піперидоніл, 4-піперидоніл, піпероніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридоімідазол, піридотіазол, піридиніл, піриділ, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, піролопіриділ, 2H-піроліл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізініл, хіноксалініл, хінуклідиніл, тетрагідро-1,1-діоксотієніл, тетрагідрофураніл, тетрагідрофурил, тетрагідрізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідропіраніл, тетразоліл, тіазолідиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, тіадіазоліл (як от 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл), тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, тіантреніл, тіазоліл, тієніл, тієнітіазоліл, тієноксазоліл, тієнімідазоліл, тіофеніл, триазиніл, триазенілазепиніл, триазоліл (як от 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл) та ксантиніл.

Терміном "азоліл" тут позначається п'ятичленна насичена або ненасичена гетероциклічна група, яка містить у кільці два або більше гетероатомів, обраних з-поміж азоту, сірки та кисню, де принаймні один з гетероатомів є атом азоту. До азолільних груп належать, зокрема, можливо заміщені імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл.

Якщо не зазначено інакше, характеристика групи (як от алкіл, гетероалкіл, циклоалкіл, арил,

гетероарил, гетероцикліл тощо) як "можливо заміщеної" означає, що група за бажанням має від одного до чотирьох, зокрема, від одного до трьох, зокрема, від одного до двох незалежно обраних неводневих замісників. Замісниками можуть бути, зокрема, такі групи, як галоген, гідроксі, оксо (наприклад, -CH- у кільці, заміщена оксогрупою, - це -C(O)-), нітро, галогідрокарбіл, гідрокарбіл, алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, аралкіл, алкокси, арилокси, амін, ациламін, алкілкарбамоїл, арилкарбамоїл, аміноалкіл, ацил, карбокси, гідроксіалкіл, алкансульфоніл, аренсульфоніл, алкансульфонамід, аренсульфонамід, аралкілсульфонамід, алкілкарбоніл, ацилокси, ціан та уреїд.

Приклади замісників, які самі надалі не заміщуються (якщо не зазначено інакше):

(а) галоген, ціано, оксо, карбокси, форміл, нітро, амін, амідин, гуанідин,

(б) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, або алкеніл, або арилалкілімін, карбамоїл, азид, карбоксазид, карбоксамід, меркапто, гідроксі, гідроксіалкіл, алкіларил, арилалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкаламін, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ацил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ациламін, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілтіо, арилалкілтіо, арилтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілсульфініл, арилалкілсульфініл, арилсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілсульфоніл, арилалкілсульфоніл, арилсульфоніл, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>N-алкілкарбамоїл, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>N, N-діалкілкарбамоїл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл, ароїл, арилокси, арилалкілетер, арил, арил, комбінований до циклоалкілу, або гетероциклу, або іншого арильного кільця, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>гетероцикл, C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>гетероарил або будь-яке з цих кілець, комбіноване або спірокомбіноване до циклоалкілу, гетероциклілу або арилу, де будь-яка з перелічених груп може бути надалі заміщена однією або кількома групами з переліку (а) вище;

(с)  $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$ ,

де s – число від 0 (у такому разі азот прямо прив'язується до групи, що заміщується) до 6, R<sup>32</sup> та R<sup>33</sup> – незалежно один від одного водень, галоген, гідроксил або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, а R<sup>30</sup> та R<sup>31</sup> – незалежно один від одного водень, ціан, оксо, гідроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>гетероалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл, карбоксамід, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-карбоксамід, карбоксамід-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, амідин, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>гідроксіалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіларил, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілгетероарил, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілгетероцикліл, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілциклоалкіл, циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксикарбоніл, гетероарилоксикарбоніл, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ацил, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкілкарбоніл, арил-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкілкарбоніл, гетероарил-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкілкарбоніл, циклоалкіл-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкілкарбоніл, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-NH-карбоніл, арил-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-NH-карбоніл, гетероарил-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-NH-карбоніл, циклоалкіл-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-NH-карбоніл, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-O-карбоніл, арил-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-O-карбоніл, гетероарил-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-O-карбоніл, циклоалкіл-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-O-карбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілсульфоніл, арилалкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероарилалкілсульфоніл, гетероарилсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-NH-сульфоніл, арилалкіл-NH-сульфоніл, арил-NH-сульфоніл, гетероарилалкіл-NH-сульфоніл, гетероарил-NH-сульфонілароїл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл- або захисна група, де кожний із зазначених є можливо заміщений однією або кількома групами з переліку (а) вище; або

R<sup>30</sup> та R<sup>31</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або гетероарил, кожний з яких є можливо заміщений 1-3 замісниками, обраними з переліку (а) вище, захисної групи та (X<sup>30</sup>-Y<sup>31</sup>-), де зазначений гетероцикліл може бути пов'язаний містком (з виникненням біциклічного утворення з метиленовим, етиленовим або пропіленовим містком); де

X<sup>30</sup> обраний з-поміж C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкініл-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкініл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, HO-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>алкіл-N(R<sup>30</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкеніл-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкініл-, (N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>))<sub>2</sub>-C=N-, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, CF<sub>3</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>гетероалкіл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-, де арил, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліл є можливо заміщені 1-3 замісниками з переліку (а);

Y<sup>31</sup> обраний з-поміж прямого зв'язку, -O-, -N(R<sup>30</sup>)-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R<sup>30</sup>)-C(O)-, -C(O)-N(R<sup>30</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(S)-, -C(S)-N(R<sup>30</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(O)-N(R<sup>31</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(NR<sup>30</sup>)-N(R<sup>31</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(NR<sup>31</sup>)-, -C(NR<sup>31</sup>)-N(R<sup>30</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(S)-N(R<sup>31</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R<sup>31</sup>)-, -N(R<sup>30</sup>)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R<sup>31</sup>)-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)-, -N(R<sup>31</sup>)-SO<sub>2</sub>- та -N(R<sup>30</sup>)-SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)-.

Групою, що заміщується, є така, у якій один або кілька (наприклад, від одного до чотирьох, зокрема, від одного до трьох, зокрема, від одного до двох) атомів водню незалежно заміщені іншою речовиною. Так, до заміщених фенілів належать 2-фторфеніл, 3,4-діхлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-фтор-3-пропилфеніл. Ще приклад: заміщені n-октили включають 2,4-діметил-5-етилоттил та 3-циклопентилоктил. Сюди також входять метилени (-CH<sub>2</sub>-), заміщені киснем з утворенням карбонілу -CO-.



При наявності двох можливих замісників, приєднаних до сусідніх атомів кільцевої структури, наприклад, фенілу, тіофенілу або піридинілу, замісники разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членний циклоалкіл або гетероцикл з 1, 2 або 3 гетероатомами у кільці.

5 У деяких варіантах гідрокарбільна, гетероалкільна, гетероциклічна та/або арильна група лишається незаміщеною.

У деяких варіантах гідрокарбільна, гетероалкільна, гетероциклічна та/або арильна група заміщується 1-3 незалежно обраними замісниками.

10 До замісників алкільної групи належать, зокрема, гідроксил, галоген (наприклад, поодинокий галогенний замісник або множинні галозамісники; в останньому разі то такі групи, як  $\text{CF}_3$  або алкільна група з вмістом  $\text{Cl}_3$ ), оксо, ціано, нітро, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, гетероцикл, арил,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^e$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^e$ ,  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ ,  $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$  або  $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$ , де  $\text{R}^a$  – водень, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, гетероцикл або арил;  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$  та  $\text{R}^d$  – незалежно один від одного водень, алкіл, циклоалкіл, гетероцикл або арил, або зазначені  $\text{R}^b$  та  $\text{R}^c$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероцикл; а  $\text{R}^e$  – алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, гетероцикл або арил. Серед перелічених замісників такі групи, як алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкеніл, гетероцикл та арил, самі можуть бути заміщені.

20 Приклади замісників алкенільних та алкінільних груп: алкіл або заміщений алкіл, а також групи, перелічені вище як замісники алкільних груп.

Приклади замісників циклоалкільних груп: нітро, ціан, алкіл або заміщений алкіл, а також групи, перелічені вище як замісники алкільних груп. Також до замісників належать 25 спіроприєднані або комбіновані циклічні замісники, наприклад, спіроприєднаний циклоалкіл, спіроприєднаний циклоалкеніл, спіроприєднаний гетероцикл (за винятком гетероарилу), комбінований циклоалкіл, комбінований циклоалкеніл, комбінований гетероцикл або комбінований арил, де зазначені замісники – циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл та арил – самі можуть бути заміщені.

30 Приклади замісників циклоалкенільних груп: нітро, ціано, алкіл або заміщений алкіл, а також групи, перелічені вище як замісники алкільних груп. Також до замісників належать спіроприєднані або комбіновані циклічні замісники, наприклад, спіроприєднаний циклоалкіл, спіроприєднаний циклоалкеніл, спіроприєднаний гетероцикл (за винятком гетероарилу), комбінований циклоалкіл, комбінований циклоалкеніл, комбінований гетероцикл або 35 комбінований арил, де зазначені замісники – циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл та арил – самі можуть бути заміщені.

Приклади замісників арильних груп: нітро, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл або заміщений циклоалкеніл, ціано, алкіл або заміщений алкіл, а також групи, перелічені вище як замісники алкільних груп. Також до замісників належать 40 комбіновані циклічні групи, як от комбінований циклоалкіл, комбінований циклоалкеніл, комбінований гетероцикл або комбінований арил, де зазначені замісники – циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл та арил – самі можуть бути заміщені. Як приклади замісників арильних груп (таких, як феніл) можна навести, зокрема, галоалкіл та групи, перелічені вище як замісники алкільних груп.

45 Приклади замісників гетероциклічних груп: циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, нітро, оксо (тобто  $=\text{O}$ ), ціан, алкіл, заміщений алкіл, а також групи, перелічені вище як замісники алкільних груп. Інші приклади замісників гетероциклічних груп: спіроприєднані або комбіновані циклічні замісники, наприклад, спіроприєднаний циклоалкіл, спіроприєднаний циклоалкеніл, спіроприєднаний гетероцикл (за винятком гетероарилу), комбінований циклоалкіл, комбінований циклоалкеніл, комбінований гетероцикл або 50 комбінований арил, де зазначені замісники – циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл та арил – самі можуть бути заміщені.

У деяких варіантах у гетероциклічній групі заміщуються вуглець, азот та/або сірка в одному або кількох положеннях. Приклади замісників азоту, зокрема, - алкіл, арил, аралкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл, арилкарбоніл, арилсульфоніл, алкоксикарбоніл або аралкоксикарбоніл. Приклади замісників сірки, зокрема, - оксо та  $\text{C}_{1-6}$ алкіл. У деяких варіантах гетероатоми азоту та сірки можуть незалежно один від одного окислюватися, а гетероатоми азоту можуть незалежно один від одного кватернізуватися.

60 У деяких варіантах замісники кільцевих груп, як от арил, гетероарил, циклоалкіл та гетероцикліл, включають галоген, алкокс та/або алкіл.

У деяких варіантах замісниками алкільних груп є галоген та/або гідроксі.

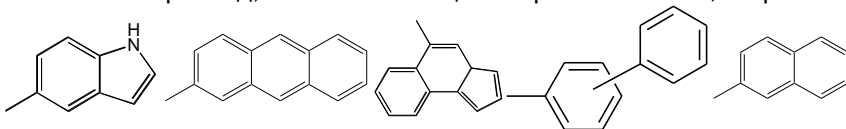
"Галогідрокарбіл" – це гідрокарбільна група, у якій всі без винятку атоми водню заміщені одним або кількома галогенами.

Термін "галоген" або "гало" охоплює хлор, бром, фтор або йод. Термін "ацил" тут стосується алкілкарбонільних або арилкарбонільних замісників. Термін "ациламін" поширюється на амідну групу, приєднану до атому азоту (наприклад, R-CO-NH-). Термін "карбамоїл" стосується амідної групи, приєднаної до карбонільного атома вуглецю (наприклад, NH<sub>2</sub>-CO-). Атом азоту в ациламіновому або карбамоїльному заміснику може бути додатково заміщений. Термін "сульфонамід" має на увазі сульфонамідний замісник, приєднаний атомом сірки або азоту. Термін "амін" поширюється на NH<sub>2</sub>, алкіламінову, діалкіламінову (де кожний алкіл може бути однаковим або різним), ариламінову та циклічну аміногрупу. Термін "уреїд" тут стосується заміщеної або незаміщеної сечовинної групи.

Термін "радикал" означає тут хімічне утворення, що містить один або кілька неспарених електронів.

Вибір замісників з "однієї або кількох" груп треба розуміти так, що маються на увазі всі замісники, обрані в межах тієї чи іншої зазначеної групи або сукупності всіх зазначених груп.

Крім того, до замісників циклічних груп (тобто циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу) належать 5-6-членні моно- та 9-14-членні біциклічні групи, комбіновані з вихідною циклічною групою ковалентним зв'язком з утворенням бі- або трициклічної двохкільцевої системи. Наприклад, можливо заміщений феніл включає, зокрема:



"Незаміщена" група (наприклад, незаміщений циклоалкіл, незаміщений гетероарил тощо) – це група, яка не має жодних можливих замісників.

Насичене, частково ненасичене або ненасичене трьох-восьмичленне карбоциклічне кільце – це, наприклад, чотирих-семичленне, зокрема, п'яти або шестичленне насичене або ненасичене карбоциклічне кільце. Приклади насиченого або ненасиченого трьох-восьмичленного карбоциклічного кільця включають феніл, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

Насичена або ненасичена карбоксильна та гетероциклічна група може конденсуватися з іншою насиченою або гетероциклічною групою, утворюючи біциклічну групу, наприклад, насичену або ненасичену дев'яти-дванадцятичленну біциклічну карбоксильну або гетероциклічну групу. До біциклічних груп належать нафтил, хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, 1,4-бензоксаніл, інданіл, індоліл та 1,2,3,4-тетрагідронафтил.

Коли карбоциклічна або гетероциклічна група заміщена двома C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільними групами, ці дві групи можуть комбінуватися разом, утворюючи алкіленовий ланцюг, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіленовий ланцюг. Карбоциклічними або гетероциклічними групами з такою зшитотою структурою є біцикло[2.2.2]октаніл та норборнаніл.

Термінами "інгібітор кіназ" та "інгібітор активності кіназ" тощо позначаються сполуки, здатні взаємодіяти з кіназою та інгібувати її ферментну активність.

Термін "інгібування ферментної активності кіназ" означає зменшення здатності кінази переносити фосфатну групу від молекули-донора, наприклад, АТФ, до певної цільової молекули (субстрату). Наприклад, інгібування активності кіназ може становити принаймні 10 %. У деяких варіантах здійснення винаходу таке зменшення активності кіназ становить принаймні 25 %, зокрема, принаймні біля 50 %, зокрема, принаймні біля 75 %, зокрема, принаймні біля 90 %. В інших варіантах активність кіназ зменшується принаймні на 95 %, зокрема, принаймні на 99 %. Величина IC<sub>50</sub> – це концентрація інгібітора кінази, при якій активність кінази зменшується до 50 % значення для неінгібованого фермента.

Термін "інгібітор сигналізації рецептора VEGF" стосується сполуки, як визначено вище, здатної взаємодіяти з рецептором VEGF та інгібувати активність рецептора VEGF. У деяких варіантах таке зменшення активності становить принаймні біля 50 %, зокрема, принаймні біля 75 %, зокрема, принаймні біля 90 %. У деяких варіантах активність зменшується принаймні на 95 %, зокрема, принаймні на 99 %.

Терміном "ефективна інгібувальна кількість" позначається достатня доза, щоб спричинити інгібування активності кінази. Кількість сполуки згідно з винаходом, яка є "ефективною інгібувальною кількістю", може бути різною у залежності від сполуки, кінази та інших факторів. Ефективна інгібувальна кількість легко визначається фахівцями. Кіназа може знаходитися у

клітини, а та, у свою чергу, у багатоклітинному організмі. Багатоклітинним організмом може бути, наприклад, рослина, грибок або тварина, наприклад, ссавець, як от людина. Грибок може інфікувати рослину або ссавця, наприклад, людину, отже, знаходитися усередині та/або на поверхні рослини чи ссавця.

В одному з варіантів здійснення винаходу таке інгібування є специфічним, тобто інгібітор кіназ зменшує здатність кінази переносити фосфатну групу від молекули-донора, наприклад, АТФ, до певної цільової молекули (субстрату) при концентрації, нижчій, ніж концентрація інгібітора, необхідна для вчинення іншої, не пов'язаної з цим біологічної дії. Наприклад, концентрація інгібітора, потрібна для інгібування активності кінази, принаймні у 2 рази, зокрема, принаймні у 5 разів, зокрема, принаймні у 10 разів, зокрема, принаймні у 20 разів нижче, ніж концентрація, необхідна для вчинення іншої, не пов'язаної з цим біологічної дії.

Отже, винахід пропонує спосіб інгібування ферментної активності кіназ, згідно з яким кіназу вводять у контакт з ефективною інгібувальною кількістю сполуки або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах кіназа знаходиться в організмі. Отже, винахід пропонує спосіб інгібування ферментної активності кіназ в організмі, згідно з яким до організму вводять ефективну інгібувальну кількість сполуки або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах організмом є ссавець, наприклад, свійська тварина. У деяких варіантах організмом є людина.

Терміном "терапевтично ефективна кількість" тут позначається кількість сполуки згідно з винаходом, яка при введенні хворому чинить потрібну терапевтичну дію. Терапевтична дія залежить від хвороби, яку лікують, та очікуваних результатів. Терапевтична дія як така – це вилікування від хвороби/стану. Далі, терапевтичною дією може бути інгібування активності кіназ. Кількість сполуки згідно з винаходом, яка є "терапевтично ефективною кількістю", різниться у залежності від сполуки, хвороби та її важкості, віку хворого тощо. Терапевтично ефективна кількість легко визначається фахівцями.

У деяких варіантах терапевтичною дією є інгібування ангіогенезу. Вираз "інгібування ангіогенезу" означає здатність сполук згідно з винаходом зупиняти рост кровоносних судин, наприклад, судин, що знаходяться у контакті з інгібітором, у порівнянні з судинами, які лишаються поза контактом. У деяких варіантах йдеться про ангіогенез у пухлині. Вираз "ангіогенез у пухлині" означає розростання кровоносних судин, які проникають або іншим чином контактують з раковим новоутворенням, наприклад, пухлиною. У деяких варіантах ангіогенез – це аномальне утворення кровоносних судин в оці.

В одному з варіантів здійснення винаходу ангіогенез зменшується принаймні на 25 % у порівнянні з ангіогенезом кровоносних судин, що не контактують із сполукою згідно з винаходом, зокрема, принаймні на 50 %, зокрема, принаймні на 75 %, зокрема, принаймні на 90 %, зокрема, принаймні на 95 %, зокрема, принаймні на 99 %. Можливе інгібування ангіогенезу на 100 % (тобто кількість або розміри кровоносних судин не збільшуються). У деяких варіантах "інгібування ангіогенезу" означає зменшення кількості або розміру кровоносних судин у порівнянні з кровоносними судинами, що не контактують із сполукою згідно з винаходом. Отже, сполука згідно з винаходом, яка інгібує ангіогенез, може спричинити затримку, зупинку або зменшення розростання кровоносних судин.

Отже, винахід пропонує спосіб інгібування ангіогенезу у тварин, згідно з яким тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах твариною є ссавець, наприклад, свійська тварина. У деяких варіантах твариною є людина.

У деяких варіантах терапевтичною дією є вилікування офтальмологічної хвороби, розладу або стану. Вираз "вилікування офтальмологічної хвороби, розладу або стану" означає здатність сполуки згідно з винаходом виліковувати ексудативні та/або запалювальні хвороби, розлади або стани, розлади, пов'язані з пошкодженням проникності та/або цілісності судин сітківки, розлади, пов'язані з розривом мікросудин сітківки, що призводить до фокального крововиливу, захворювання задньої стінки ока та інші офтальмологічні хвороби, розлади або стани.

У деяких варіантах офтальмологічні хвороби, розлади або стани включають, зокрема, вікову дегенерацію жовтої плями (ARMD), ексудативну дегенерацію жовтої плями (відому також як "вологу" або неоваскулярну вікову дегенерацію жовтої плями (wet-AMD), набряк жовтої плями, вікову дископодібну дегенерацію жовтої плями, цистодний набряк жовтої плями, пальпебральний набряк, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, гостру нейроретинопатію жовтої плями, центральну серозну хоріоретинопатію, хоріоретинопатію, хороїдальну неоваскуляризацію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, обструктивні артеріальні та венозні ретинопатії (наприклад, венозну оклюзію сітківки або артеріальну оклюзію сітківки), оклюзію центральної вени сітківки, розсіяну внутрішньосудинну коагулопатію, оклюзію бічної вени сітківки, гіпертензивні зміни очного дна, очний ішемічний синдром,

артеріальні мікроаневризми сітківки, хворобу Коутса, парафовеальний телангіектаз, оклюзію напівретинальної вени, папілофлебіт, оклюзію центральної артерії сітківки, оклюзію бічної артерії сітківки, хворобу сонної артерії (CAD), ангіїт замороженої гілки, ретинопатію серпастих клітин та інші гемоглобинопатії, ангіодні смужки сітківки, набряк жовтої плями внаслідок етіології від хвороб (наприклад, діабетичний набряк жовтої плями), пошкодження ока або операції на оці, ішемія сітківки або дегенерація внаслідок, наприклад, поранення, травми або пухлини, увеїт, ірит, васкуліт сітківки, енд офтальміт, панофтальміт, метастазна офтальмія, хороїдит, епітеліт пігменту сітківки, кон'юнктивит, цикліт, склерит, епісклерит, запалення зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відлучення сітківки, виразка рогівки, виразка кон'юнктиви, хронічний дископодібний кератит, кератит Тайгесона, прогресуюча виразка Морена, запалення ока внаслідок бактеріальної чи вірусної інфекції або офтальмологічної операції, запалення ока внаслідок фізичної травми та симптоми, спричинені запаленням ока, у тому числі сверблячка, запалювальна гіперемія, набряки та виразки, еритема, мультиформна ексудативна еритема, вузлувата еритема, кільцева еритема, набряк склери, дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк горлянки, набряк голосової щілини, субглотальний ларингіт, бронхіт, риніт, фарингіт, синусит, ларингіт або отит.

У деяких варіантах офтальмологічною хворобою, розладом або станом є, зокрема, вікова дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія, набряк сітківки, оклюзія вени сітківки, неоваскулярна глаукома, ретинопатія передчасного розвитку, пігментарна дегенерація сітківки, увеїт, неоваскуляризація рогівки або проліферативна вітреоретинопатія.

У деяких варіантах офтальмологічною хворобою, розладом або станом є вікова дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія або набряк сітківки.

Отже, винахід пропонує спосіб лікування офтальмологічних хвороб, розладів або станів у тварин, згідно з яким тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах твариною є ссавець, наприклад, свійська тварина. У деяких варіантах твариною є людина.

У деяких варіантах терапевтичною дією є інгібування неоваскуляризації сітківки. Вираз "інгібування неоваскуляризації сітківки" означає здатність сполуки згідно з винаходом стримувати ріст кровоносних судин в оці, наприклад, нових кровоносних судин, що походять від вен сітківки та проникають на внутрішню (вітреальну) поверхню сітківки.

В одному з варіантів здійснення винаходу неоваскуляризація сітківки зменшується принаймні на 25 % у порівнянні з тією, що має місце з кровотворними судинами, які не контактують із сполуками згідно з винаходом, зокрема, принаймні на 50 %, зокрема, принаймні на 75 %, зокрема, принаймні на 90 %, зокрема, принаймні на 95 %, й зокрема, принаймні на 99 %. Можливе інгібування неоваскуляризації сітківки на 100 % (тобто кількість або розміри кровоносних судин не збільшуються). У деяких варіантах "інгібування неоваскуляризації сітківки" означає зменшення кількості або розміру кровоносних судин у порівнянні з кровоносними судинами, що не контактують із сполукою згідно з винаходом. Отже, сполука згідно з винаходом, яка інгібує неоваскуляризацію сітківки, може спричинити затримку, зупинку або зменшення розростання кровоносних судин.

Отже, винахід пропонує спосіб інгібування неоваскуляризації сітківки у тварин, згідно з яким тварині, що цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах твариною є ссавець, наприклад, свійська тварина. У деяких варіантах твариною є людина.

У деяких варіантах терапевтичною дією є інгібування розростання клітин. Вираз "інгібування розростання клітин" означає здатність сполуки згідно з винаходом перешкоджати розростанню клітин, що контактують з інгібітором, у порівнянні з клітинами, які не мають такого контакту. Оцінити розростання клітин можна шляхом підрахунку клітин, що знаходяться і не знаходяться у контакті, за допомогою лічильника клітин Коултера (Coulter, Маямі, штат Флорида) або гематометра. За наявності компактного розростання клітин (наприклад, твердої пухлини або органа) таку оцінку можна зробити шляхом вимірювання росту калібром або порівняння розмірів клітин, що знаходяться і не знаходяться у контакті.

В одному з варіантів здійснення винаходу розростання клітин, що знаходяться у контакті з інгібітором, зменшується принаймні на 25 % у порівнянні з ростом клітин, що не знаходяться у контакті, зокрема, принаймні на 50 %, зокрема, принаймні на 75 %, зокрема, принаймні на 90 %, зокрема, принаймні на 95 %, й зокрема, принаймні на 99 %. Можливе інгібування неоваскуляризації сітківки на 100 % (тобто розмір клітин, що знаходяться у контакті, не збільшується). У деяких варіантах "інгібування розростання клітин" означає зменшення кількості або розміру клітин, що знаходяться у контакті, у порівнянні з клітинами, які не мають такого контакту. Отже, сполука згідно з винаходом, яка інгібує розростання клітин, що знаходяться з

нею у контакті, може спричинити затримку, припинення зростання клітини ба й навіть запрограмоване (тобто апоптоз) або некротичне вмирання клітини.

У деяких варіантах клітина, що знаходиться у контакті, є неопластичною. Терміном "неопластична клітина" позначається клітина, що демонструє аберантне зростання. У деяких варіантах аберантним є прискорене зростання неопластичної клітини. Неопластична клітина може бути гіперпластичною клітиною, клітиною, що демонструє відсутність контактного інгібування росту *in vitro*, доброякісною пухлиною, нездатною давати метастази *in vivo*, або раковою пухлиною, здатною давати метастази *in vivo*, а відтак відроджуватися після спроби видалення. Термін "онкогенез" означає запуск розростання клітини, яке призводить до неопластичного росту.

У деяких варіантах клітина, що знаходиться у контакті, перебуває в організмі тварини. Отже, винахід пропонує спосіб лікування хвороб або станів, пов'язаних з розростанням клітин, у тварин, згідно з яким тварині, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції згідно з винаходом. У деяких варіантах твариною є ссавець, наприклад, свійська тварина. У деяких варіантах твариною є людина.

Термін "хвороба або стан, пов'язаний з розростанням клітин" означає будь-який стан, що характеризується аберантним зростанням клітин, наприклад, аномально прискорене розростання клітин. Приклади таких хвороб або станів, пов'язаних з розростанням клітин, включають, зокрема, рак грудей, рак легенів, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак січового міхура, рак простати, лейкемію та рак нирок. У деяких варіантах винахід пропонує спосіб інгібування розростання неопластичних клітин, згідно з яким тварині, що цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції згідно з винаходом.

Термін "хворий" у цьому описі охоплює як людей, так і тварин, наприклад, ссавців, та інші організми. Отже, сполуки, композиції та способи згідно з винаходом є придатні і у медицині, і у ветеринарії. У деяких варіантах хворим є ссавець, наприклад, людина.

Терміни "терапія", "лікування" та подібні стосуються лікування хвороб/станів організму й мають на увазі принаймні: (i) профілактику появи хвороби/стану, зокрема, коли дана тварина схильна до такої хвороби/стану, але вона ще не діагностована; (ii) інгібування хвороби/стану, тобто часткове або повне припинення її розвитку; (iii) полегшення хвороби/стану, тобто обернення або поліпшення її симптомів; (iv) обернення або регресія хвороби/стану, аж до повного одужання. У деяких варіантах здійснення винаходу організмом є тварина, наприклад, ссавець, наприклад, примат, наприклад, людина. Як відомо фахівцям, можуть виявитися потрібними зміни у залежності від системного або локалізованого шляху введення, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, режиму харчування, часу введення, взаємодії з іншими ліками, важкості стану тощо, й вони легко встановлюються фахівцями експериментально. У деяких варіантах терміни "терапія", "лікування" та подібні стосуються дії на хворобу/стан в організмі й включають принаймні одну з наведених вище позицій (ii), (iii) та (iv).

Вводити ліки для офтальмологічних хвороб можна будь-яким шляхом, зокрема, парентерально, орально, під язик, трансдермально, топікально, внутрішньоназально, внутрішньотрахеально або внутрішньоректально. У деяких варіантах сполуки згідно з винаходом вводять внутрішньовенно у стаціонарних умовах. У деяких варіантах введення може бути оральним.

Приклади шляхів введення при офтальмологічних хворобах, розладах та станах – це, зокрема, системний, периокулярний, ретробульбарний (за очним яблуком), ін'єкції крізь каналці, до склоподібного тіла, топікальний (наприклад, очні краплі), ін'єкції під кон'юнктиву, через склеру, під сітківку, електропорація та імплантат з поступовим виділенням. Інші шляхи введення, місця ін'єкцій та інші форми постачання ліків до очної області відомі фахівцям і входять до обсягу цього винаходу.

У деяких варіантах здійснення винаходу шляхами введення при офтальмологічних хворобах, розладах та станах є топікальний, ін'єкції під кон'юнктиву, до склоподібного тіла, інші очні шляхи, системне введення або інші методи, відомі фахівцям з виходжування після очної хірургії.

В інших варіантах шляхами введення при офтальмологічних хворобах, розладах та станах є топікальний, периокулярний, внутрішньокамерний, ретробульбарний, ін'єкції під кон'юнктиву, до склоподібного тіла, під сітківку, через каналці.

У деяких варіантах здійснення винаходу шляхами введення при офтальмологічних хворобах, розладах та станах є топікальний (наприклад, очні краплі), системний (наприклад, орально, внутрішньовенно), ін'єкції під кон'юнктиву, до склоподібного тіла, периокулярні ін'єкції та хірургічні імплантати.

У деяких варіантах здійснення винаходу шляхами введення при офтальмологічних

хворобах, розладах та станах є ін'єкції до склоподібного тіла, периокулярні ін'єкції, електропорація та імпланти з поступовим виділенням.

У деяких варіантах здійснення винаходу внутрішньоочні ін'єкції можуть робитися до склоподібного тіла, під кон'юнктиву, за очним дном (ретробульбарно), до склери, під капсулу Тенона, або це ін'єкції уповільненого всмоктування.

Сполуки згідно з винаходом утворюють солі, які охоплюються обсягом винаходу. При посиленні на сполуки згідно з винаходом, наприклад, сполуки формули (I), маються на увазі також їх солі, якщо не зазначено інакше.

Термін "сіль (солі)" у цьому описі означає кислі та/або основні солі, утворені з неорганічними та/або органічними солями та основами. Крім того, у разі, коли сполука згідно з винаходом містить основну групу, як от, зокрема, піридин або імідазол, та кислотну групу, як от, зокрема, карбонова кислота, можуть утворюватися амфотерні іони ("внутрішні солі"), які теж підпадають під визначення "сіль(солі)" у цьому винаході. Перевага віддається фармацевтично прийнятним (тобто нетоксичним (таким, що зовсім не чинять шкідливої токсикологічної дії або чинять мінімальну), фізіологічно прийнятним) солям, хоча припустимі є також інші солі, наприклад, на етапах виділення або очищення під час одержання. Солі сполук згідно з винаходом можна одержувати, наприклад, реакцією сполуки за винаходом з, наприклад, еквівалентною кількістю кислоти або основи у середовищі, наприклад, де солі осаджують у воді з наступною ліофілізацією.

Сполуки за винаходом, які містять основну групу, зокрема, амінне, піридинове або імідазольне кільце, можуть утворювати солі з безліччю органічних та неорганічних кислот. До кислих адуктних солей належать ацетати (наприклад, утворені з оцтовою кислотою або тригалооцтовою кислотою, наприклад, трифтороцтовою кислотою), адипати, альгіати, аскорбати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, борати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циклопентанпропіонати, діглюконати, додецилсульфати, , етансульфонати, фумарати, глюкогоптанати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептанати, гідрохлориди, гідробромиди, гідройодиди, гідроксіетансульфонати (наприклад, 2-гідроксіетансульфонати), лактати, малеати, метансульфонати, нафталенсульфонати (наприклад, 2-нафталенсульфонати), нікотинати, нітрати, оксалати, пектинати, персульфати, фенілпропіонати (наприклад, 3-фенілпропіонати), фосфати, пікрати, півалати, пропіонати, саліцилати, сукцинати, сульфати (наприклад, утворені з сірчаною кислотою), сульфонати, тартрати, тіоціанати, толуолсульфонати, як от тозилати, ундеканати тощо.

Сполуки за винаходом, які містять кислотну групу, як от, зокрема, карбонова кислота, можуть утворювати солі з безліччю органічних та неорганічних основ. До основних солей належать солі амонію, солі лужних металів, як от солі натрію, калію та літію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію та магнію, солі з органічними основами (наприклад, органічними амінами), як от бензатини, діциклогексиламіни, гідрабіаміни (утворені з N, N-біс(дегідроабіетил)етилендіаміном), N-метил-D-глюкаміни, N-метил-D-глікаміди, трет-бутиламіни, та солі з амінокислотами, як аргінін, лізин та подібні. Основні азотовмісні групи можна кватернізувати такими агентами, як нижчі алкілгаліди (наприклад, метил-, етил-, пропил- та бутилхлориди, броміди та йодиди), діалкілсульфати (наприклад, діметил-, діетил-, дібутил- та діамилсульфати), галіди з довгим ланцюгом (наприклад, децил-, лаурил-, міристил- та стеарилхлориди, броміди та йодиди), аралкілгаліди (наприклад, бензил- та фенетилброміди) тощо.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" тут означає солі, які зберігають бажану біологічну активність вищенаведених сполук і не чинять або чинять мінімальну небажану токсикологічну дію. Серед таких солей можна навести, зокрема, солі, утворені з неорганічними кислотами (наприклад, соляною, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною, азотною кислотою тощо), та солі, утворені з органічними кислотами, як от оцтова, щавлева, винна, бурштинова, яблучна, аскорбінова, бензойна, дубильна, пальмітинова, альгінова, поліглутамінова, нафталенсульфонова, нафталендісульфонова, метансульфонова, р-толуолсульфонова та полігалактуронова кислоти. Також можна зазначити фармацевтично прийнятні четвертинні солі, відомі фахівцям, наприклад, четвертинну сіль амонію формули --NR+Z--, де R – водень, алкіл або бензил, а Z – протилежно заряджений іон, у тому числі хлорид, бромид, йодид, --O-алкіл, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфат, фосфат або карбоксилат (як от бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат, манделат, бензилат та діфенілацетат).

В іншому аспекті винахід передбачає композиції, які містять сполуки згідно з винаходом. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу композиція містить сполуку, N-оксид, гідрат, сольват, фармацевтично прийнятну сіль, комплекс або прекурсор сполуки згідно з винаходом,

присутні з принаймні 30 % енантімерним або діастереомерним надлишком. У деяких варіантах сполука, N-оксид, гідрат, сольват, фармацевтично прийнятну сіль, комплекс або прекурсор присутні з принаймні біля 50 %, принаймні біля 80 % або навіть принаймні біля 90 % енантімерним або діастереомерним надлишком. У деяких варіантах сполука, N-оксид, гідрат, сольват, фармацевтично прийнятну сіль, комплекс або прекурсор присутні з принаймні 95 %, або принаймні біля 98 % й навіть принаймні біля 99 % енантімерним або діастереомерним надлишком. В інших варіантах сполука, N-оксид, гідрат, сольват, фармацевтично прийнятна сіль, комплекс або прекурсор являють собою по суті рацемічну суміш.

Деякі сполуки згідно з винаходом можуть мати хіральні центри та/або геометричні ізомерні центри (E- та Z- ізомери), і треба розуміти, що обсяг винаходу включає всі такі оптичні, енантімерні, діастереоізомерні та геометричні ізомери. Винахід також охоплює всі таутомерні форми наведених тут сполук. Якщо сполуки згідно з винаходом містять хіральні центри, винахід охоплює енантімерно та/або діастереомерно чисті ізомери таких сполук, енантімерно та/або діастереомерно збагачені суміші таких сполук, рацемічні та скалемічні суміші таких сполук. Наприклад, композиція може включати суміш енантімерів або діастереомерів сполуки формули (I) з принаймні 30 % енантімерним або діастереомерним надлишком. У деяких варіантах сполука присутня з принаймні біля 50 % енантімерним або діастереомерним надлишком, з принаймні біля 80 % енантімерним або діастереомерним надлишком ба й навіть з принаймні біля 90 % енантімерним або діастереомерним надлишком. У деяких варіантах сполука присутня з принаймні біля 95 % енантімерним або діастереомерним надлишком, або з принаймні біля 98 % енантімерним або діастереомерним надлишком, або з принаймні біля 99 % енантімерним або діастереомерним надлишком.

Хіральні центри у цьому винаході можуть мати S- або R-конфігурацію. Рацемічні форми можна розділяти фізичними прийомами, наприклад, фракційною кристалізацією, розділенням або кристалізацією діастереомерних похідних або розділяти хіральною колонковою хроматографією. Окремі оптичні ізомери можна одержувати, або виходячи з хіральних прекурсорів/проміжних сполук, або з рацематів будь-яким придатним способом, наприклад, утворенням солі з оптично активною кислотою з наступною кристалізацією.

Цей винахід також включає прекуртори сполук згідно з винаходом. Терміном "прекурсор" позначається сполука, ковалентно пов'язана з носієм, здатна виділяти діючу речовину, й її вводять хворому ссавцю. Виділення діючої речовини відбувається *in vivo*. Прекуртори можна готувати відомими фахівцям способами. При цих способах, як правило, модифікуються відповідні функціональні групи у даній сполуці. Однак ці модифіковані функціональні групи регенерують вихідні функціональні групи після звичайних маніпуляцій або *in vivo*. До прекурсорів належать, зокрема, ефіри (наприклад, похідні ацетату, форміату та бензоату), карбамати (наприклад, N, N-діметиламінкарбоніл) гідроксі або аміних функціональних груп у сполуках згідно з винаходом), аміді (наприклад, трифторацетиламін, ацетиламін та подібні) тощо.

Сполуки за винаходом можна вводити, наприклад, у чистому вигляді або у вигляді прекурсорів, як от у вигляді ефіру, що гідролізується *in vivo*, або аміді, що гідролізується *in vivo*. Ефір, що гідролізується *in vivo*, - це сполука за винаходом, яка містить карбоксі або гідроксигрупу, наприклад, фармацевтично прийнятний ефір, який гідролізується в організмі людини чи тварини, утворюючи первісну кислоту або спирт. Фармацевтично прийнятними ефірами для карбоксі є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиметилефіри (наприклад, метоксиметил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоліоксиметилефіри (наприклад, півалоілоксиметил), фталідилефіри, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкоксикарбонілокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілефіри (наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксietил); 1,3-діоксолен-2-онілметилефіри (наприклад, 5-метил-1,3- діоксолен-2-онілметил) та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонілоксietилефіри (наприклад, 1-метоксикарбонілоксietил), які можуть утворюватися при будь-якій придатній карбоксигрупі у сполуках за винаходом.

До ефірів сполук за винаходом, що гідролізуються *in vivo* й містять гідроксигрупу, належать неорганічні ефіри, як фосфатефіри та α-ацилоксіалкілефіри, та відповідні сполуки, які є наслідком гідролітичного розщеплення ефіру *in vivo*, коли утворюється первісна гідроксигрупа. α-ацилоксіалкілетери включають, наприклад, ацетоксиметоксі та 2,2-діметилпропіонілокси-метоксі. Групи, які утворюють ефір, що гідролізується *in vivo*, для гідроксі включають алканойл-, бензойл-, фенілацетил і заміщені бензойл- та фенілацетил, алкоксикарбоніл (з одержанням алкілкарбонатефірів), діалкілкарбамоїл та N-(N, N-діалкіламініл)-N-алкілкарбамоїл (з одержанням карбаматів), N, N-діалкіламінацетил та карбоксіацетил. Приклади замісників бензойлу – морфолін та піперазин, приєднані разом з атомом азоту у кільці через метиленову групу до 3-ї або 4-ї позиції у бензойльному кільці. Придатними аміді сполук за винаходом, що гідролізуються *in vivo*, є, наприклад, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або N, N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіламід, як от N-метил, N-

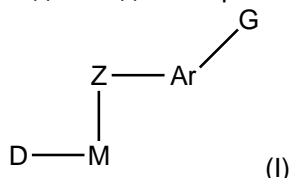
етил, N-пропил, N, N-діметил, N-етил-N-метил або N, N-діетиламід.

Після введення хворому прекурсор піддається хімічному перетворенню під дією метаболічних або хімічних процесів, внаслідок чого утворюється сполука згідно з винаходом, наприклад, її сіль та/або сольват. Сольватами сполук за винаходом є, наприклад, гідрати.

У цьому описі наводяться варіанти одного або кількох хімічних замісників. Зазначаються також комбінації різних варіантів. Наприклад, описуються кілька варіантів D у сполуках та різні варіанти групи G. Так, як приклад, у межах обсягу винаходу передбачаються сполуки, для яких наведені приклади D й наведені приклади групи G.

Сполуки

Згідно з одним варіантом здійснення винаходу пропонуються сполуки формули (I):



включно з їх N-оксидами, гідратами, сольватами, фармацевтично прийнятними солями, прекурсорами та комплексами, рацемічними та скалемічними сумішами, діастереомерами та енантіомерами, де

D обраний з-поміж ароматичних, гетероароматичних, циклоалкільних або гетероциклічних кільцевих систем, кожна з яких є можливо заміщеною 1-5 незалежно обраними  $R^{38}$ ;

M - можливо заміщена комбінована гетероциклічна група;

Z є -O-;

Ar-5-7-членна ароматична кільцева система, можливо заміщена 0-4 групами  $R^2$ ;

G -група B-L-T, де

B-N( $R^{13}$ )- або -C(=S)-;

L обраний з-поміж -C(=O)N( $R^{13}$ )-, -C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>алкіл-C(=O)N( $R^{13}$ )- та -C(=O)-, де алкільна група зазначеної L групи є можливо заміщеною;

T обраний з-поміж -C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкілу, -C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл-Q, -O-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл-Q, -O-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкілу, -C(=S)-N( $R^{13}$ )-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл-Q, -C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл-S(O)<sub>2</sub>-Q та -C(=S)-N( $R^{13}$ )-C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкілу, де кожний C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>алкіл є можливо заміщеним;

де

кожний  $R^{38}$  незалежно обраний з-поміж галогену, можливо заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-(можливо заміщеного гетероциклу), можливо заміщеного -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл=N-гетероцикл- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, можливо заміщеного -CH=N-гетероциклу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>[O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>](CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>R<sup>99</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>(CH)(NH<sub>2</sub>)(COOH) та -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>COOH;

де

кожний j – ціле число, що незалежно знаходиться у межах від 0 до 4, зокрема, 1-2,

n – ціле число у межах від 0 до 6,

x - ціле число у межах 0-6, зокрема, 2-3,

кожний i незалежно дорівнює 2 або 3, а

утворення -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- із зазначених груп  $R^{38}$  є можливо заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом;

$R^{36}$ -H або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>OR<sup>37</sup>;

де

n3 - ціле число у межах від 0 до 6;

за умови, що, коли  $R^{36}$  та  $R^{39}$  обидва приєднані до одного атома азоту,  $R^{36}$  та  $R^{39}$  не з'єднані з атомом азоту прямо через атом кисню;

кожний  $R^{37}$  незалежно обраний з-поміж H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(NH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(NH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(NH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу та

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(NH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу, де кожний n - ціле число, що незалежно знаходиться

у межах від 0 до 6, а x - ціле число у межах від 2 до 6, де алкільні та циклоалкільні утворення зазначених груп  $R^{37}$  є можливо заміщені одним або кількома незалежно обраними замісниками;

$R^{39}$  обраний з-поміж H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, -C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-NR<sup>3</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу,

-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-OH та -C(O)CH[CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)]<sub>2</sub>NR<sup>3</sup> та захисної групи, що захищає вторинні аміногрупи, за умови, що, коли  $R^{36}$  та  $R^{39}$  обидва приєднані до одного атома азоту,  $R^{36}$  та  $R^{39}$  не

з'єднані з атомом азоту прямо через атом кисню;

$R^{99}$  при кожній появі незалежно являє собою -H, -NH<sub>2</sub> або -OR<sup>3</sup>;



$R^2$  при кожній появі незалежно обраний з-поміж -H та галогену;

кожний  $R^3$  незалежно обраний з-поміж -H та  $R^4$ ;

$R^4$  -  $(C_1-C_6)$ алкіл;

кожний  $R^{13}$  незалежно обраний з-поміж -H,  $-C(O)NR^3R^3$  та  $C_1-C_6$  алкілу;

5  $Q$  – трьох-десятичленна кільцева система, можливо заміщена 0-4 замісниками  $R^{20}$ ;

кожний  $R^{20}$  незалежно обраний з-поміж -H, галогену, тригалометилу,  $-OR^3$ ,  $-S(O)_{0-2}R^3$ ,  $-S(O)_2NR^3R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-C(O)NR^3R^3$ ,  $-(CH_2)_{0-5}$ (гетероарилу),  $C_1-C_6$  алкілу,

$-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6\text{алкілу})_2$ , де  $n$  - ціле число у межах від 0 до 6, а гетероарил та  $C_1-C_6$  алкіл є можливо заміщені.

10 У деяких сполуках згідно з винаходом D - ароматична або гетероароматична кільцева система, кожна з яких заміщена 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D-5- або 6-членна гетероароматична кільцева система, кожна з яких заміщена 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

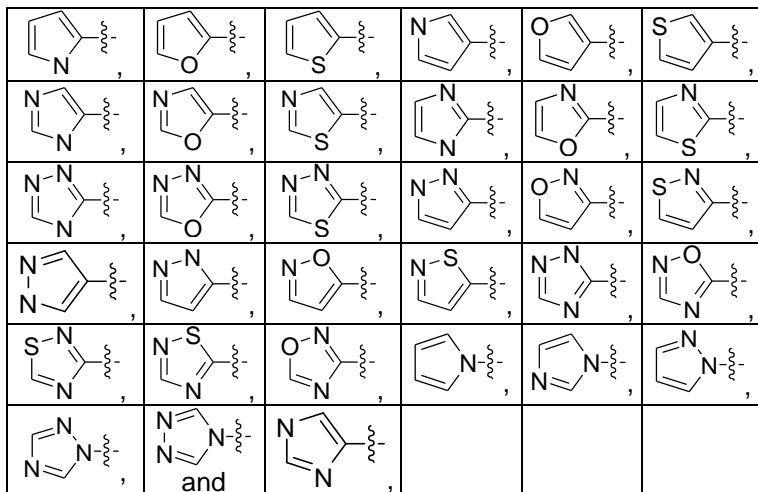
15 У деяких варіантах здійснення винаходу D-6-членна ароматична або 6-членна гетероароматична кільцева система, кожна з яких заміщена 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D-6-членна ароматична кільцева система, заміщена 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

20 У деяких варіантах здійснення винаходу D-6-членна гетероароматична кільцева система, заміщена 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

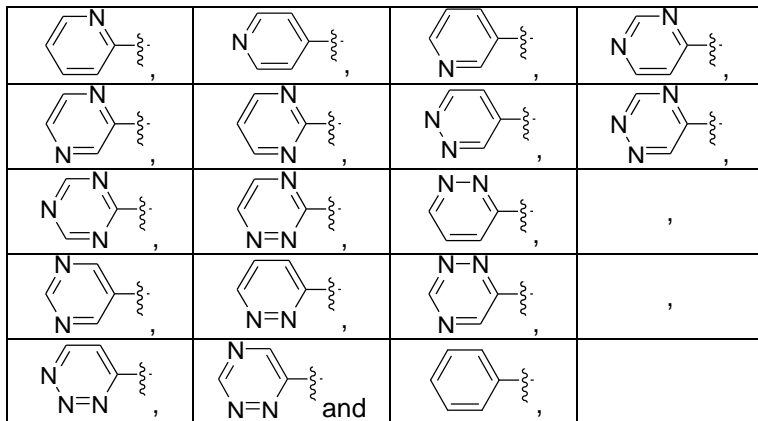
У деяких варіантах здійснення винаходу D-5-членна гетероароматична кільцева система, заміщена 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D обраний з-поміж



25 де члени зазначеної групи заміщені 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D обраний з-поміж



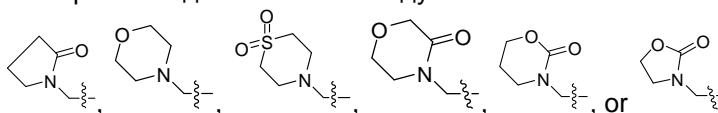
30 де члени зазначеної групи заміщені 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D заміщений однією групою  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D - феніл, піриділ, імідазоліл або тетрагідропіриділ,

кожний з яких заміщений 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{38}$  є



У деяких варіантах здійснення винаходу D - феніл, заміщений 1 групою  $R^{38}$ .

5 У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений однією групою  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D - імідазоліл, заміщений однією або двома групами  $R^{38}$ .

10 У деяких варіантах здійснення винаходу D - імідазоліл, заміщений двома групами  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D – тетрагідропіриділ, заміщений 1 групою  $R^{38}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу кожний  $R^{38}$  незалежно обраний з-поміж  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  and  $-C_0$ - $C_6$ алкіл-(можливо заміщеного гетероциклу).

15 У деяких варіантах здійснення винаходу кожний  $R^{38}$  незалежно обраний з-поміж  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$  та  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу кожний  $R^{38}$  є незалежно від інших  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$  or  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{38}$  є  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ , де j – 1, а n-2.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{38}$  є  $-(CH_2)NR^{39}(CH_2)_2OCH_3$ .

20 У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{38}$  є  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{38}$  є  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ , де j-1, i-2, а x-2 або 3.

У деяких варіантах здійснення винаходу D – піриділ, заміщений одним

$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ , або одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ , де j – 1, а n-2.

25 У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений одним

$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ , або одним

$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jOMe$ , де j-1, i-2, а x-2 або 3.

У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i(CH)(NH_2)(COOH)$ .

30 У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений одним  $-C_0$ - $C_6$ алкіл-(можливо заміщеним гетероциклом), наприклад,  $-C_0$ - $C_6$ алкіл-(гетероциклом, заміщеним однією оксогрупою).

У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iCOOH$ .

35 У деяких варіантах здійснення винаходу D - піриділ, заміщений одним  $-(CH_2)_jNR^{39}C(O)(CH_2)_iO(CH_2)_jOR^3$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D – тетрагідропіриділ, заміщений одним можливо заміщеним  $-CH=N$ -гетероциклом.

40 У деяких варіантах здійснення винаходу D – тетрагідропіриділ, заміщений одним  $C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D – імідазоліл, заміщений одним  $C_1$ - $C_6$ алкілом та одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу D – феніл, заміщений одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ .

45 У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{39}$  обраний з-поміж H,  $-C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  алкілів (наприклад,  $-C(O)$ -Me),  $-C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкіл- $NH_2$ ,  $-SO_2$ -Me,  $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1$ - $C_6$ алкіл та  $-C(O)CH[CH(C_1$ - $C_6$ алкіл) $_2]NR^3R^3$ .

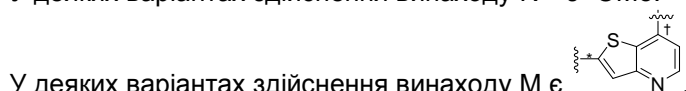
В іншому варіанті здійснення винаходу  $R^{39}$  обраний з-поміж H,  $-C(O)$ -Me,  $-C(O)(CH_2)O(CH_2)_2OC_1$ алкілу та  $-C(O)CH(CHMe_2)NH_2$ .

50 У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{39}$  є H або  $-C(O)$ -Me.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{39}$ -H.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{36}$  є -OMe.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{99}$  є -OMe.



55 У деяких варіантах здійснення винаходу M є де

\* представляє точку прикріплення до D, а

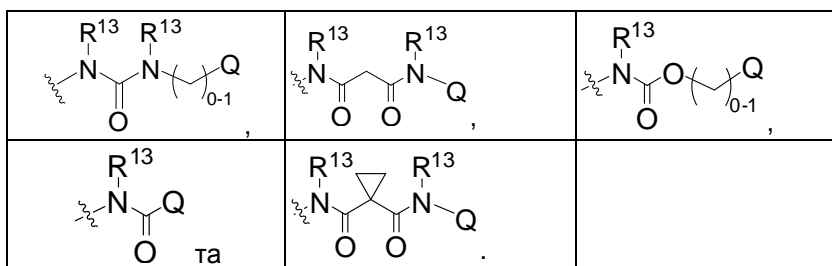
† представляє точку прикріплення до Z.

У деяких варіантах здійснення винаходу Ar обраний з-поміж фенілу, піразину, піридазину, піримідину та піридину, де кожний із зазначених фенілу, піразину, піридазину, піримідину та піридину є можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>.

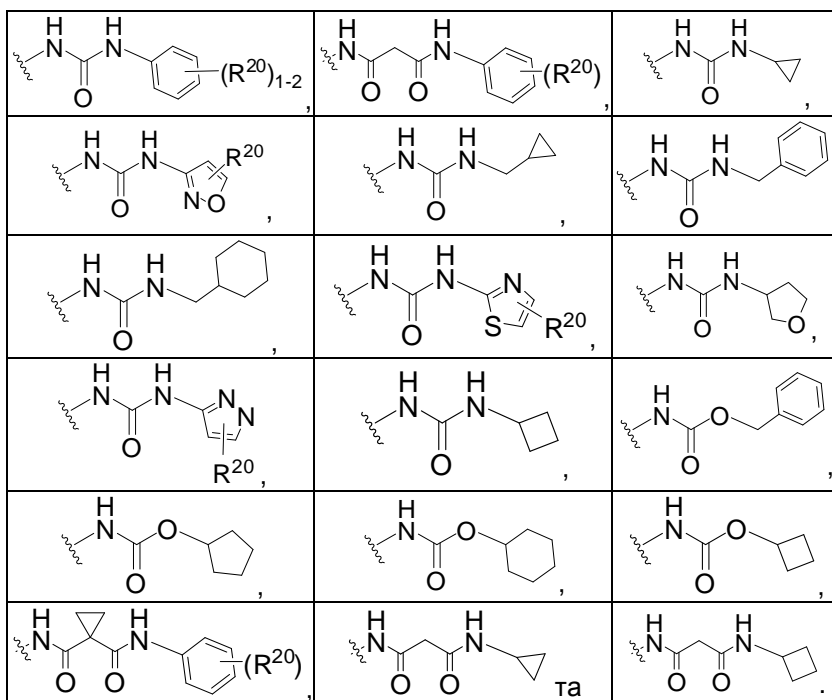
У деяких варіантах здійснення винаходу Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, зокрема, 1 або 2 групами R<sup>2</sup>, або ж 0, 1 або 2 атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення винаходу Ar - феніл заміщений одним атомом галогену, наприклад, одним атомом F.

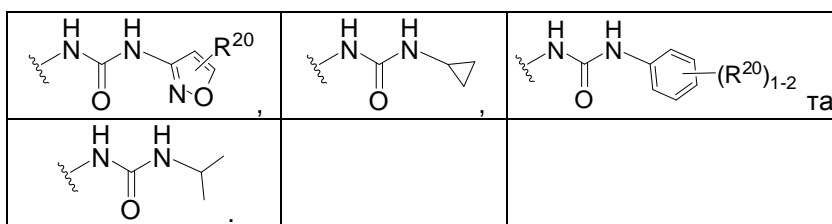
У деяких варіантах здійснення винаходу G обраний з-поміж



У деяких варіантах здійснення винаходу G обраний з-поміж



У деяких варіантах здійснення винаходу G обраний з-поміж



У деяких варіантах здійснення винаходу Q обраний з-поміж фенілу, циклопропили, ізоксазолілу, циклогексили, тiazолілу, тетрагідрофурану, піразолілу, циклобутилу та циклопентилу, можливо заміщеного 0-2 групами R<sup>20</sup>.

У деяких варіантах здійснення винаходу Q - феніл, можливо заміщений однією або двома

групами  $R^{20}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу Q - циклопропил.

У деяких варіантах здійснення винаходу Q - тетрагідрофуран.

5  $R^{20}$ . У деяких варіантах здійснення винаходу Q – піразоліл, можливо заміщений однією групою

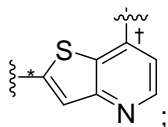
У деяких варіантах здійснення винаходу кожний  $R^{20}$  незалежно обраний з-поміж  $-P(=O)(Me)_2$ , метилу, галогену (наприклад, F), тригалометилу, метоксі,  $-C(O)NH_2$ , гетероарилу,  $-COOH$ ,  $-SO_2HN_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-COOMe$ ,  $-C(O)N(H)(Me)$ ,  $-C(O)N(Me)_2$  та  $-SO_2Me$ .

10 У деяких варіантах здійснення винаходу Q заміщений однією групою  $R^{20}$ , обраною з-поміж  $-P(=O)(Me)_2$ , метилу та метоксі.

У деяких варіантах здійснення винаходу Q – фенол, заміщений однією групою  $-P(=O)(Me)_2$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу Q – піразоліл, ізоксазоліл або тiazоліл, заміщений однією метильною групою.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу D - фенол, піридил, імідазоліл або тетрагідропіридил, кожний з яких є заміщений 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{38}$ ;



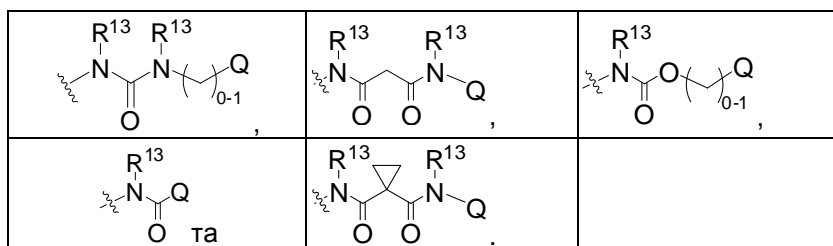
M є

Z є -O-;

Ar – фенол, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, 0-4 атомами галогену;

G обраний з-поміж

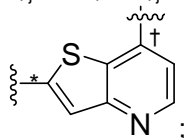
20



де Q є можливо заміщений 0-4 незалежно обраними групами  $R^{20}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу

25 D – піридил, заміщений  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-C_0-C_6$ алкіл- (гетероциклом, можливо заміщеним однією або двома оксогрупами),  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$  or  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$ ;



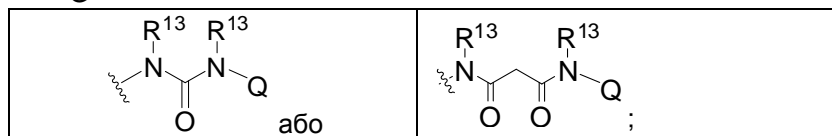
M є

Z є -O-;

Ar – фенол, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, одним атомом F; а

30

G -

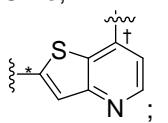


де Q є можливо заміщений 0-4 незалежно обраними групами  $R^{20}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу

35 D – піридил, заміщений  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-C_0-C_6$ алкіл- (гетероциклом, можливо заміщеним однією оксогрупою),  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$  or  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$ ;

$R^{99}-OMe$ ;

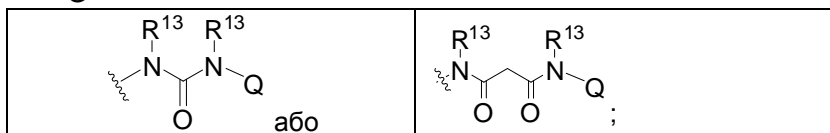


M є

Z є -O-;

Ar - фенол, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, одним атомом F; а

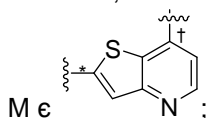
G -



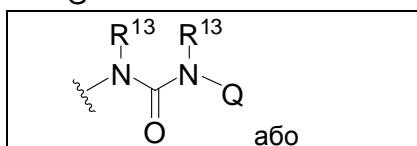
де  
 $R^{13}$ -H; а

- 5 Q – феніл, можливо заміщений 1 або 2 незалежно обраними групами  $R^{20}$ , де кожний  $R^{20}$  незалежно обраний з-поміж  $-P(=O)(Me)_2$ , метилу, галогену (наприклад, F), тригалометилу, метоксі,  $-C(O)NH_2$ , гетероарилу,  $-COOH$ ,  $-SO_2HN_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-COOMe$ ,  $-C(O)N(H)(Me)$ ,  $-C(O)N(Me)_2$  та  $-SO_2Me$ , або Q –піразоліл, можливо заміщений метилом, або Q - циклопропил, циклобутил або тетрагідрофуран.

- 10 У деяких варіантах здійснення винаходу  
 D – піриділ, заміщений  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-C_0-C_6$ алкіл-(гетероциклом, заміщеним однією оксогрупою),  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$  або  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$ ;  
 $R^{99}$ -OMe;

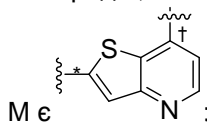


- 15 M є  
 Z є -O-;  
 Ar – феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, одним атомом F; а  
 G -

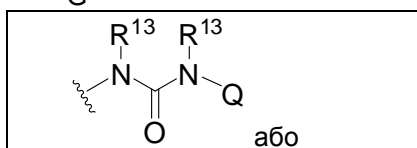


де  
 $R^{13}$ -H; а

- 20 Q - циклопропил.  
 У деяких варіантах здійснення винаходу  
 D - піриділ, заміщений  $-C_0-C_6$ алкіл-(можливо заміщеним гетероциклом);

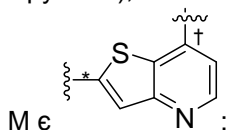


- 25 M є  
 Z є -O-;  
 Ar – феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, одним атомом F; а  
 G -

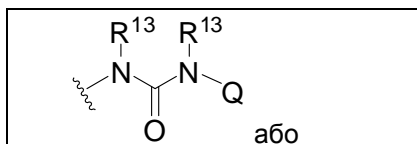


де  
 $R^{13}$ -H; а

- 30 Q - циклопропил.  
 У деяких варіантах здійснення винаходу  
 D - піриділ, заміщений  $-C_0-C_6$ алкіл-(гетероциклом, можливо заміщеним однією або двома оксогрупами), наприклад  $-CH_2$ -(5- або 6-членний гетероциклі, заміщений 0, 1 або 2 оксогрупами);



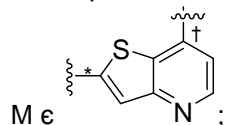
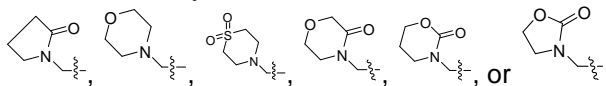
- 35 M є  
 Z є -O-;  
 Ar – феніл можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, феніл, заміщений одним атомом F; а  
 G -



де  
 $R^{13}$ -H; а  
 Q - циклопропил.

У деяких варіантах здійснення винаходу

5 D – пириділ, заміщений



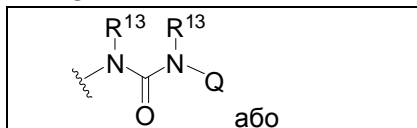
M є  
 Z є -O-;

Ar – феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, феніл, заміщений одним атомом

F; а

G -

10

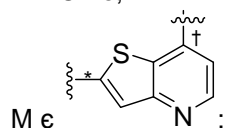


де  
 $R^{13}$ -H; а  
 Q - циклопропил.

У деяких варіантах здійснення винаходу

15

D – піриділ, заміщений  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_x](CH_2)_jR^{99}$ ;  
 $R^{99}$ -OMe;



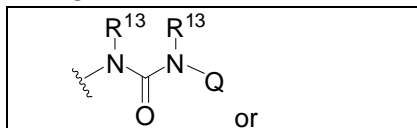
M є  
 Z є -O-;

Ar – феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, феніл, заміщений одним атомом

F; а

G -

20

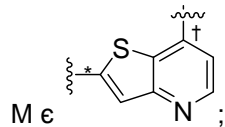


де  
 $R^{13}$ -H; а  
 Q - циклопропил.

У деяких варіантах здійснення винаходу

25

D – імідазоліл, заміщений одним  $C_1$ - $C_6$ алкілом та одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ;



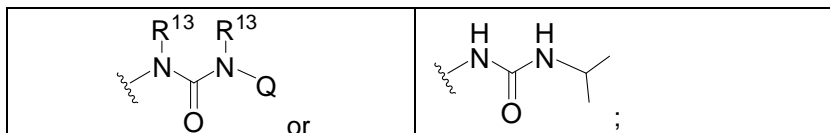
M є  
 Z - -O-;

Ar – феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, феніл, заміщений одним атомом

F; а

G –

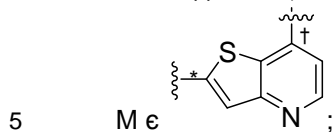
30



де Q є можливо заміщений 0-4 незалежно обраними групами  $R^{20}$ .

У деяких варіантах здійснення винаходу

D – імідазоліл, заміщений одним  $C_1$ - $C_6$ алкілом та одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ;



M є

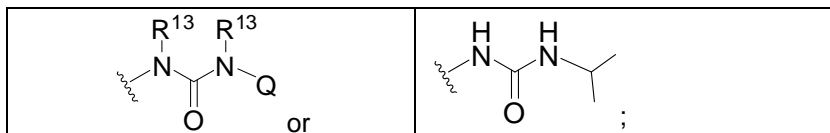
Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, феніл, заміщений одним атомом

F; a

G –

10



де

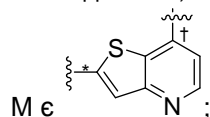
$R^{13}$ -H; a

Q – феніл, можливо заміщений 0-4 незалежно обраними групами  $R^{20}$ .

15

У деяких варіантах здійснення винаходу

D - імідазоліл, заміщений одним  $C_1$ - $C_6$ алкілом та одним  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ;



M є

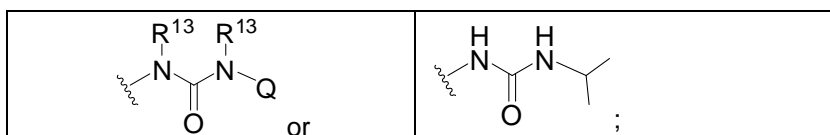
Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , наприклад, феніл, заміщений одним атомом

20

F; a

G –



де

25

$R^{13}$ -H; або

Q - феніл, можливо заміщений однією або двома групами, незалежно обраними з-поміж -  $P(O)Me_2$ , метилу, галогену (наприклад, F), тригалометилу (наприклад, трифторметилу), метоксі,  $-C(O)NH_2$  та гетероарилу (наприклад, оксазолілу), або Q - циклопропіл.

30

Сполуки вищенаведених формул можна звичайно одержувати згідно з наступними схемами. Таутомери та сольвати (наприклад, гідрати) сполук вищенаведених формул також належать до обсягу винаходу. Прийоми сольватації відомі фахівцям. Відповідно сполуки за винаходом можуть існувати у чистому вигляді, у формі гідратів або солей і можуть одержуватися способами, приклади яких наведені у наступних схемах.

35

У наступних прикладах описані способи здійснення винаходу, які носять ілюстративний, а не вичерпний характер. Зрозуміло, що у межах сутності та обсягу винаходу, які визначені у формулі, можливі також інші варіанти.

40

Сполуки згідно з винаходом описані у наступних прикладах, й їх перелік не є вичерпним. Назви сполук даються згідно з Chemdraw Ultra version 10.0 або version 8.0.3, які можна одержати через CambridgeSoft.com, 100 Кембрідж-Парк-драйв, Кембридж, штат Массачусетс 02140, або складені на їх основі.

45

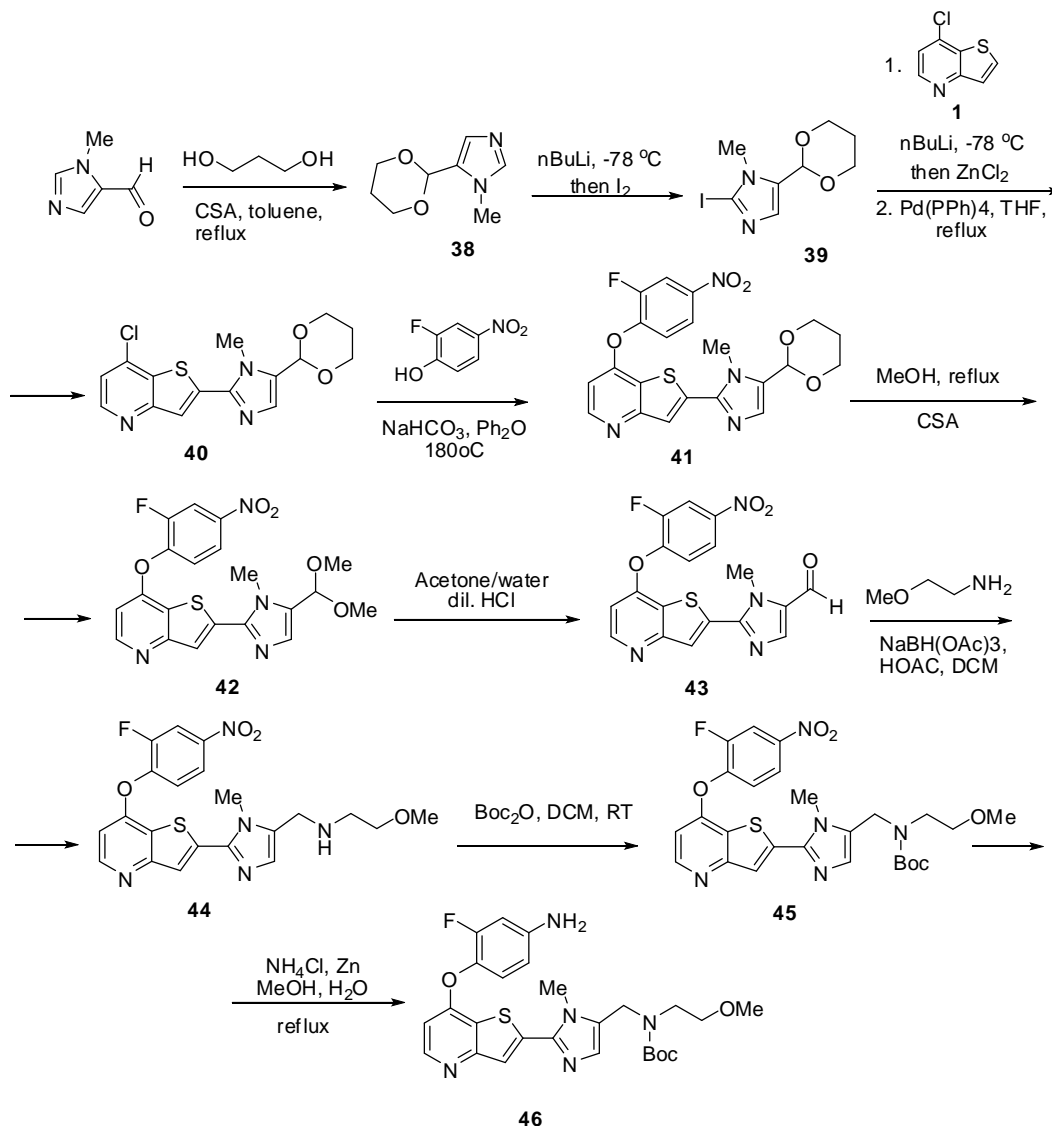
Наведені дані демонструють інгібувальну дію інгібіторів кіназ згідно з винаходом. Ці дані дають розумні підстави сподіватися, що сполуки згідно з винаходом не лише інгібують активність кіназ, активність протеїнтирозинкіназ або їх варіантів, як от сигналізація рецепторів VEGF, але й чинять терапевтичну дію при лікуванні проліферативних захворювань, включаючи рак та розростання пухлин, а також офтальмологічних хвороб, розладів та станів.

Схеми синтезу та методика експериментів

Сполуки згідно з винаходом можна одержувати за схемами реакцій або прикладами, що наведені далі, з використанням відомих фахівцям прийомів. Ці схеми слугують прикладами методик, придатних для одержання сполук згідно з винаходом. Фахівцям зрозуміло, що можуть бути застосовані також інші загальні методики. Сполуки за винаходом можна одержувати з доступних вихідних матеріалів. Замість наведених можна використовувати будь-які вихідні матеріали при одержанні сполук за винаходом згідно з методиками, які добре відомі фахівцям.

Окремі приклади

Схема 1



трет-бутил (2-(7-(4-амін-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]поліміридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (46)

Етап 1. 5-(1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-1H-імідазол (38) [Shafiee A., Rastkary N., Jorjani M., Shafaghi B., Arch.Pharm.Pharm.Med.Chem. 2002, 2, 69-76]

До розчину 1-метил-1H-імідазол-5-карбальдегіду (2.9 г, 26.3 ммолів) у толуолі (20 мл) додають пропан-1,3-діол (4.01 г, 52.7 ммолів) та CSA (0.306 г, 1.317 ммоль) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником при азеотропному видаленні води, що виділяється, протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури флегми, розбавляють DCM (діхлорметаном) та промивають розчином NaHCO<sub>3</sub>. Потім її сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Очищення колонковою хроматографією (80 % EtOAc у гексані до EtOAc) дає 38 (2.53 г, 57 % вихід) у вигляді жовтої олії, яка після витримки тужавіє у жовту масу. MS (m/z): 169.2 (M+H).

Етап 2. 5-(1,3-діоксан-2-іл)-2-йод-1-метил-1H-імідазол (39).

До розчину 38 (295 г, 1.754 ммоль) у сухому THF (тетрагідрофурані) (10 мл) при -78 °C додають n-BuLi (0.772 мл, 1.929 ммоль, 2.5 М розчин у гексанах) і реакційну суміш перемішують



20 хв. Йод (445 мг, 1.754 ммоль) у THF (2 мл) повільно додають по краплинах, підтримуючи температуру  $-78^{\circ}\text{C}$ , і реакційну суміш перемішують ще 30 хв та гасять додаванням води, а потім екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають розчином тіосульфату натрію, відокремлюють, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують. Очищують колонковою хроматографією (20 % EtOAc/гексан), одержуючи 39 (305 мг, 59 % вихід) у вигляді білої твердої маси. MS (m/z): 294.1 (M+H).

Етап 3. 2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)-7-хлортієн[3,2-b]піридин (40).

До розчину 7-хлортієн[3,2-b]піридину (1) [Klemm, L. H.; Louris, J. N.; Boisvert, W.; Higgins, C.; Muchiri, D. R.; J. Heterocyclic Chem., 22, 1985, 1249-1252] (11.7 г, 69.0 ммоль) у THF (300 мл) додають при  $-78^{\circ}\text{C}$  розчин n-BuLi (30.46 мл, 76 ммоль, 2.5 M у гексанах) і реакційну суміш перемішують 10 хв. Додають розчин  $\text{ZnCl}_2$  (76.15 мл, 76 ммоль, 1.0 M у  $\text{Et}_2\text{O}$ ) і суміш перемішують при температурі флегми 10 хв.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2.287 мг, 0.104 ммоль) додають з розчином 39 (5.82 г, 19.79 ммоль) у THF (20 мл) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником в атмосфері  $\text{N}_2$  4 години. Суміш охолоджують до температури флегми та розбавляють гідроксидом амонію та EtOAc. Органічну фазу збирають, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують. Одержаний матеріал розтирають з  $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи цільову сполуку 40 (5.79 г, 87 % вихід) у вигляді білої твердої маси. MS (m/z): 336.1 (M+H).

Етап 4. 2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)-7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин, (41).

Суміш 40 (5.9 г, 17.57 ммоль), 2-фтор-4-нітрофенолу (5.52 г, 35.1 ммоль) та  $\text{NaHCO}_3$  (1.346 г, 16.02 ммоль) у  $\text{Ph}_2\text{O}$  (7 мл) нагрівають до  $180^{\circ}\text{C}$  4 години. Реакційну суміш охолоджують до температури флегми та розбавляють DCM, фільтрують та концентрують. Очищення залишку колонковою хроматографією (елюент EtOAc) дає 41 (2.5 г, 31 % вихід) у вигляді жовтої твердої маси. MS (m/z): 457.1 (M+H).

Етап 5. 2-(5-(діметоксіметил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)-7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин (42).

До розчину 41 (2.5 г, 5.48 ммоль) у MeOH (200 мл) додають CSA (127 мг, 0.548 ммоль) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником 5 годин. Потім охолоджують до температури флегми й додають твердий  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш фільтрують, фільтрат концентрують досуха. Твердий осад розчиняють у DCM, промивають водою, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують. Одержану масу розтирають з  $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи 42 (1.8 г, 74 % вихід), який використовують без подальшої очистки. MS (m/z): 445.1 (M+H).

Етап 6. 2-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-карбальдегід (43).

До розчину 42 (1.8 г, 4.05 ммоль) в ацетоні (100 мл) та воді (100 мл) додають розбавлену  $\text{HCl}$  (20 мл, 2M, 40.0 ммоль) й реакційну суміш перемішують при температурі флегми усю ніч. Потім концентрують досуха. Твердий осад розчиняють у DCM, промивають водою, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують. Одержану масу розтирають з  $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи 43 (1.3 г, 81 % вихід), який використовують без подальшої очистки. MS (m/z): 399.2 (M+H).

Етап 7. N-((2-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-2-метоксіетанамін (44)

До суспензії 43 (1.3 г, 3.26 ммоль) у сухому DCM (50 мл) при температурі флегми додають 2-метоксіетанамін (1.226 г, 16.32 ммоль), оцтову кислоту (0.98 г, 16.32 ммоль) та триацетоксіборогідрид натрію (3.46 г, 16.32 ммоль), й реакційну суміш перемішують при температурі флегми 24 години. Потім розбавляють додатковою кількістю DCM та промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують досуха, одержуючи 44 (1.5 г, 100 % вихід) у вигляді жовтої олії, яку використовують на наступному етапі без подальшої очистки. MS (m/z): 458.2 (M+H).

Етап 8. трет-бутил(2-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (45)

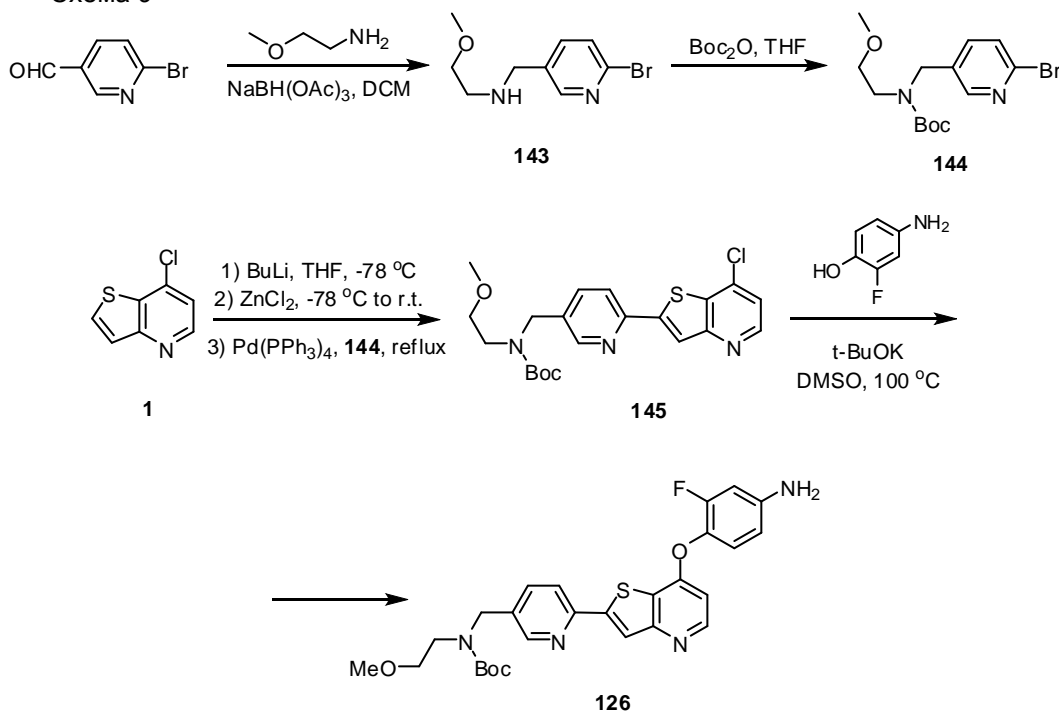
До розчину 44 (1.5 г, 3.28 ммоль) у DCM (50 мл) при температурі флегми додають  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1.073 мг, 4.92 ммоль) й реакційну суміш перемішують при температурі флегми усю ніч. Суміш концентрують досуха, осад очищують колонковою хроматографією (елюент EtOAc), одержуючи 45 (1.3 г, 71 % вихід) у вигляді жовтої твердої маси. MS (m/z): 558.2 (M+H).

Етап 9. трет-бутил(2-(7-(4-аміно-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (46).

До розчину 45 (1.1 г, 0.717 ммоль) у MeOH (30 мл) та воді (10 мл) додають хлорид амонію (211 мг, 3.95 ммоль) та цинк (1.61 г, 17.76 ммоль) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником 24 години. Реакційну суміш охолоджують до температури флегми, потім концентрують досуха. Осад розподіляють між DCM та водою, а органічну фазу збирають,

сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують, одержуючи цільову сполуку 46 (1.04 г, 100 % вихід), яку використовують на наступному етапі без подальшої очистки. MS (m/z): 528.1 (M+H).

Схема 9



5 трет-бутил (6-(7-(4-аміно-2-фторфенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл) метил(2-метоксіетил)карбамат (126)

Етап 1. N-((6-бромпіридин-3-іл)метил)-2-метоксіетанамін (143)

До розчину 6-бромпіридин-3-карбальдегіду (5 г, 26.9 ммолів) у DCM (40 мл) додають 2-метоксіетанамін (2.80 мл, 32.3 ммолів). Через 10 хв триацетоксидоборогідрид натрію (7.98 г, 37.6 ммолів) додають до суміші та перемішують її при температурі флегми 17 годин. DCM (100 мл), воду (50 мл) та  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) додають до реакційної суміші. Органічну фазу збирають, а водну фазу екстрагують DCM (3 × 100 мл). Об'єднані органічні розчини промивають розсолем та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують випарювальною колонковою хроматографією, елюент 98/2 до 95/5 DCM/MeOH, одержуючи цільову сполуку 143 (2.958 г, 45 % вихід) у вигляді коричневої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8.31 (dd,  $J=2.6$ , 0.6 Гц, 1H), 7.70 (dd,  $J=8.2$ , 2.6 Гц, 1H), 7.58 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.37 (t,  $J=5.8$  Гц, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.60 (t,  $J=5.8$  Гц, 2H). MS (m/z): 245.1 (M+H).

Етап 2. трет-бутил (6-бромпіридин-3-іл)метил(2-метоксіетил) карбамат (144)

До розчину 143 (13.072 г, 53.3 ммолів) у THF (40 мл) додають дітрет-бутилдкарбонат (14.86 мл, 64.0 ммолів). Суміш перемішують при кімнатній температурі 16 годин та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують випарювальною колонковою хроматографією, елюент гексан/EtOAc: 7/3, 6/4, 5/5, одержуючи цільову сполуку 144 (16.196 г, 88 % вихід) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8.26 (dd,  $J=2.4$ , 0.8 Гц, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 9H). MS (m/z): 345.2 (M+H).

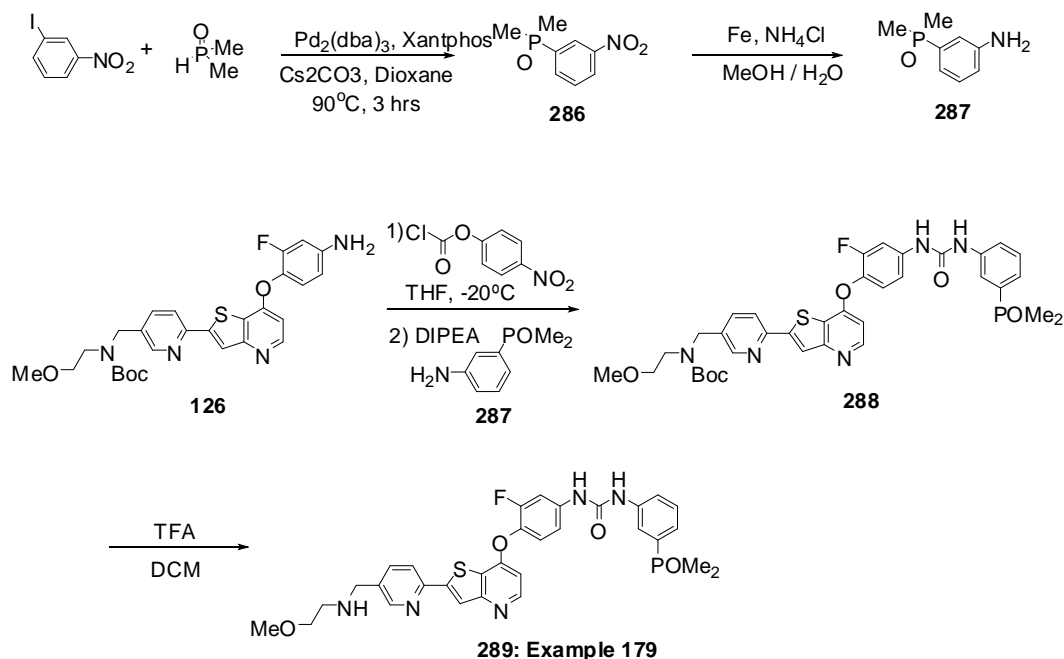
25 Этап 3. трет-бутил (6-(7-хлортієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (145)

До розчину 7-хлортієн[3,2-b]піридину (1) (8.84 г, 52.1 ммоль) у THF (100 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  додають n-бутиллітій (20.86 мл, 52.1 ммоль). Через 30 хв хлорид цинку (52.1 мл, 52.1 ммоль) (1M в етері) додають при  $-78^\circ\text{C}$  й реакційну суміш підігрівують до кімнатної температури. Через 1 годину додають тетракістрифенілфосфін паладію (1.004 г, 0.869 ммоль) та 144 (6 г, 17.38 ммолів) у THF (25 мл) і суміш нагрівають до температури флегми 1 годину. Потім розділяють її між насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та EtOAc. Органічну фазу збирають, а водну фазу екстрагують EtOAc (3 × 100мл). Об'єднані органічні фази промивають розсолем та упарюють під зниженим тиском. Осад очищують випарювальною колонковою хроматографією, елюенти гексан/EtOAc: 5/5, 3/7, 0/10, одержуючи сполуку 145 (5.41 г, 72 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8.65 (d,  $J=5.1$  Гц, 1H), 8.52 (d,  $J=1.6$  Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.80 (dd,  $J=8.1$ , 2.1 Гц, 1H), 7.58 (d,  $J=5.1$  Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 9H). MS (m/z): 434.2 (M+H).

Етап 4. трет-бутил (6-(7-(4-аміно-2-фторфеноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (126)

До розчину 4-аміно-2-фторфенолу (1.933 г, 15.21 ммолів) у DMSO (діметилсульфоксиді) (30 мл) додають трет-бутоксид калію (2.017 г, 17.97 ммолів). За 30 хв додають хлорид 145 (6 г, 13.83 ммолів) й реакційну суміш нагрівають при 100 °C 45 хв. Суміш охолоджують, потім виливають у воду (250 мл) при 40-45 °C та перемішують 30 хв. Осад збирають фільтрацією, промивають водою (2 × 30 мл) та сушать усю ніч. Сиру масу розтирають з Et<sub>2</sub>O (50 мл) 1 годину, одержуючи цільову сполуку 126 (4.18 г, 58 % вихід) у вигляді коричневої твердої маси. MS (m/z): 525.2 (M+H).

Схема 14



289: Example 179

#### Приклад 179

1-(3-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-*b*]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (289)

Етап 1. 1-(діметилфосфорил)-3-нітробензол (286)

До розчину 1-йод-3-нітробензолу (2.4 г, 9.6 ммолів) у сухому 1,4-діоксані (24 мл) у товстостінній пляшці в атмосфері азоту при кімнатній температурі додають діметилфосфіноксид [WO 2005/009348] (1.5 г, 19.2 ммолів), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.44 г, 0.48 ммоль), Xantphos (0.56 г, 0.96 ммоль) та карбонат цезію (4.38 г, 13.5 ммолів). Суміш дегазують, барботуючи азот крізь розчин 10 хв. Товстостінну пляшку зачиняють та нагрівають при 90 °C 3 години. Розчинник видаляють під зниженим тиском, осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол/етилацетат; колонка 25M), одержуючи цільову сполуку 286 у вигляді коричневої твердої маси (1.52 г, 7.63 ммолів, 79 %). MS (m/z): 200.1 (M+H).

Етап 2. 3-(діметилфосфорил)анілін (287)

До розчину сполук 286 (1.5 г, 7.5 ммолів) у метанолі (62 мл) та воді (12 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додають хлорид амонію (0.604 г, 11.3 ммолів) та залізо (1.68 г, 30.1 ммолів). Одержану суміш нагрівають до температури флегми 30 хв, потім фільтрують крізь целіт. Целітовий патрон промивають метанолом. Фільтрат та змивки з'єднують та концентрують, осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка 25M), одержуючи сполуку 287 у вигляді жовтої твердої маси (1.27 г, 7.51 ммолів, кількісний вихід). MS (m/z): 170.1 (M+H).

Етап 3. трет-бутил (6-(7-(4-(3-(3-(діметилфосфорил)феніл)уреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (288)

До розчину сполук 126 (схеми 6 або 9) (200 мг, 0.381 ммолів) у сухому тетрагідрофурані (8 мл) в атмосфері азоту при -20 °C додають 4-нітрофенілхлорформіат (115 мг, 0.572 ммолів). Реакційну суміш перемішують при -20 °C 2 години. Розчин 3-(діметилфосфорил)аніліну 287 (97 мг, 0.57 ммоль) та N, N'-діізопропілетиламіну (0.200 мл, 1.14 ммоль) у суміші сухого тетрагідрофурану (2 мл) та сухого N, N'-діметилформаміду (2 мл) додають при -20 °C, реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та продовжують перемішування ще 16 годин. Розчинник видаляють під зниженим тиском; осад розбавляють етилацетатом,

промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують. Очищенням крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка 25M) одержують сполуку 288 (230 мг, 0.32 ммоль, 84 %). MS (m/z): 720.4 (M+H).

5      Етап 4. 1-(3-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (289)

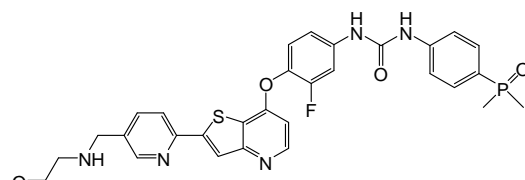
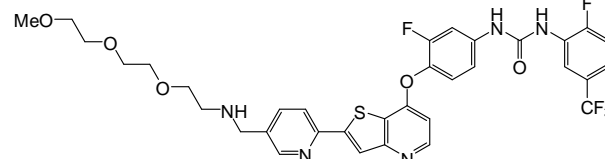
До розчину сполуки 288 (230 мг, 0.32 ммоль) у діхлорметані (7 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додають трифтороцтову кислоту (2.5 мл, 32 ммоль). Реакційну суміш перемішують 16 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляють під зниженим тиском та додають насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагують етилацетатом (3 рази), об'єднані органічні фази концентрують. Осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка 25M), одержуючи сполуку 289 у вигляді білуватої твердої маси (75.3 мг, 0.122 ммоль, 38.0 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 9.15 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54-3.34 (2H, сховано під водним сигналом), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.6 Гц, 2H), 1.65 (d, J=13.2 Гц, 6H). MS (m/z): 620.4 (M+H).

Приклад 180

20      1-(4-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (290)

Сполуку 290 одержують за методикою, наведеною вище для сполуки 289 (Приклад 179). Характеристику сполуки 290 та сполук 295-300 див. Табл.1.

Таблиця 1

Спол.	Пр.	СТРУКТУРА	ХАРАКТЕРИСТИКА
290	180	 <p>1-(4-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.38 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.77 (d, J=13.4 Гц, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.28 (d, J=10.0 Гц, 1H), 6.67 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (t, J=5.8 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.8 Гц, 2H), 1.61 (d, J=13.2 Гц, 6H), один NH не проглядається у спектрі. MS (m/z): 620.3 (M+H).
295	185	 <p>1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 1H: 9.54 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 8.58-8.56 (m, 2H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.4, 1H); 7.88 (dd, J=7.8, 1.8, 1H); 7.76 (dd, J=12.9, 2.4, 1H); 7.53-7.41 (m, 3H); 7.26-7.24 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.50-

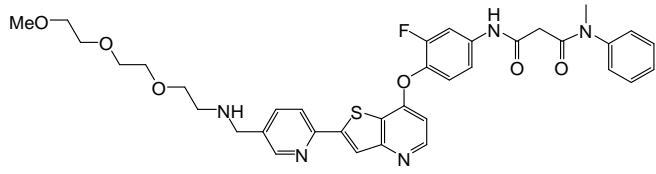
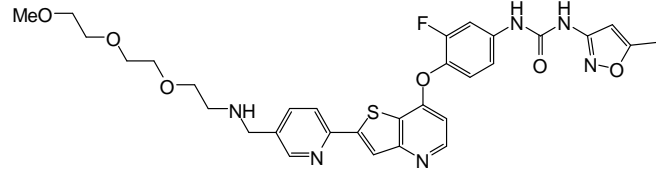
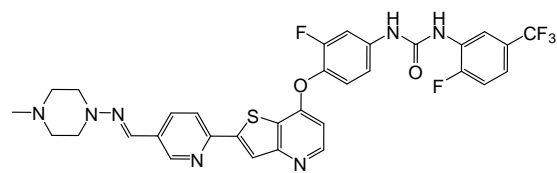
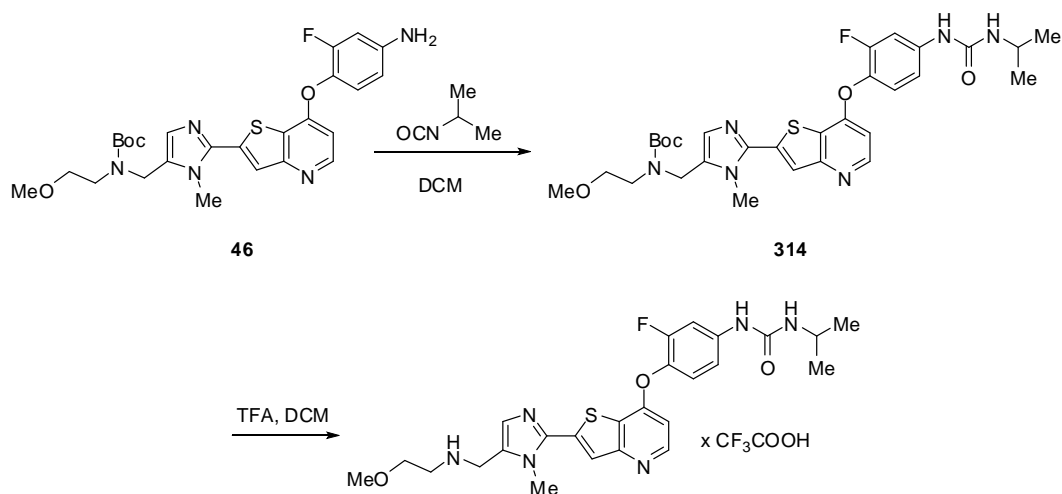
			3.44 (m, 8H); 3.40-3.37 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.66-2.62 (m, 2H). MS (M/Z): (розрах.) 718.2 (експ.) 718.4
296	186	 <p>N1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-N3-метил-N3-фенілмалонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 1H: 10.29 (s, 1H); 8.55 (d, J=1.4, 1H); 8.49 (d, J=5.5, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, J=7.8, 1H); 7.87 (dd, J=8.2, 1H); 7.77 (d, J=12.5, 1H); 7.49-7.29 (m, 7H); 6.64 (d, J=5.3, 1H); 3.76 (s, 2H); 3.50-3.43 (m, 8H); 3.41-3.38 (m, 2H); 3.22-3.18 (m, 8H); 2.63 (t, J=5.9, 2H). MS (M/Z): (розрах.) 688.3 (експ.) 688.5
297	187	 <p>1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 1H: 9.69 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.92-7.88 (m, 1H); 7.74 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.47 (t, J=9.0, 1H); 7.30-7.26 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.9, 1H); 6.56 (d, J=0.9, 1H); 3.80 (s, 2H); 3.52-3.47 (m, 8H); 3.42-3.38 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.68-2.64 (m, 2H); 2.37 (d, J=1.0, 3H). MS (M/Z): (розрах.) 637.2 (експ.) 637.4
300	190	 <p>(E)-1-(3-фтор-4-(2-(5-((4-метилпіперазин-1-ілімін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 1H: 9.73 (s, 1H); 9.20 (d, J=2.5, 1H); 8.75 (d, J=2.0, 1H); 8.57 (dd, J=7.7, 2.2, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.26-8.24 (m, 2H); 8.06 (dd, J=8.4, 2.0, 1H); 7.78 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.54-7.43 (m, 3H); 7.30-7.26 (m, 1H); 6.67 (d, J=5.5, 1H); 5.76 (s, 2H); 3.22-3.16 (m, 4H); ~2.54 (m, 4H?, затуманений піком DMSO); 2.24 (s, 3H). MS: (розрах.) 668.2 (експ.) 668.3 (MH)+

Схема 16



315: Example 202

## 5 Приклад 202

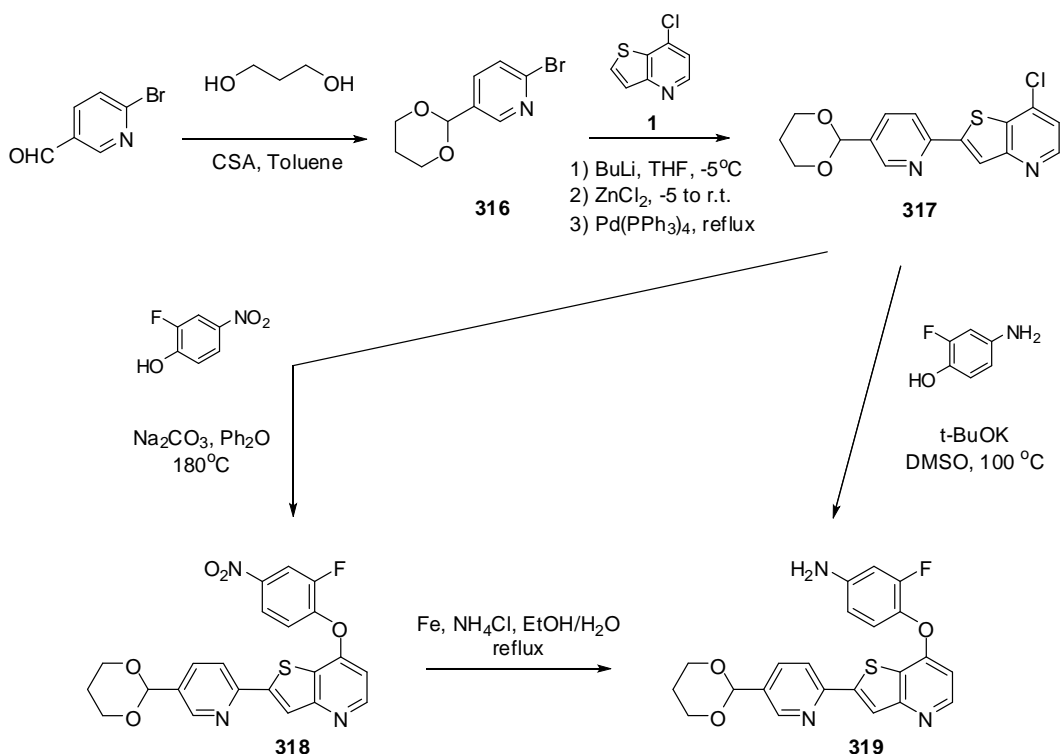
Етап 1. трет-бутил (2-(7-(2-фтор-4-(3-ізопропилуреїд)феноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (314)

10 Реакційну суміш аніліну 46 (200 мг, 0.379 ммоль) та 2-ізоціанатпропану (64.5 мг, 0.758 ммоль) нагрівають до 100 °C 15 хв у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш завантажують прямо у Biotage (Silicycle, HR, колонка 12g, 50-100 % EA/гексан, потім MeOH/EA, 0-20 %). Зібрані фракції дають цільовий продукт 314 (150 мг, 0.245 ммоль, 64.6 % вихід) у вигляді білої твердої маси. MS: 613(MH)<sup>+</sup>, сигнал дуже слабкий.

Етап 2. 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-*b*]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-ізопропилсечовина (315)

15 Розчин сечовини 314 (150 мг, 0.245 ммоль) та TFA (1 мл, 12.98 ммоль) у DCM (20 мл) перемішують 4 години при кімнатній температурі та концентрують. Осад розподіляють між EtOAc/насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Тверду фазу збирають фільтрацією та з'єднують з органічною фазою. Суміш концентрують, осад очищують крізь Biotage (EA/MeOH 0-40 %, колонка 12g Silicycle HR). Зібрані фракції дають цільовий продукт 315 (70 мг, 0.137 ммоль, 55.8 % вихід) у вигляді білої твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (dmso-*d*<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.) 1H: 8.67(s, 1H), 8.48(d, 1H, J=5.5Гц), 7.91(s, 1H), 7.65(dd, 1H, J1=13.7Гц, J2=2.6Гц), 7.32(t, 1H, J=9.0Гц), 7.07(m, 2H), 6.63(d, 1H, J=5.5Гц), 6.13(d, 1H, J=7.6Гц), 4.04(s, br, 2H), 3.08(s, 3H), 3.72(m, 1H), 3.47(t, 2H, J=5.2Гц), 3.24(s, 3H), 2.94(m, 2H), 1.07(s, 3H), 1.05(s, 3H) (припускається сіль моно-TFA). MS: 513.4(MH)<sup>+</sup>

25 Схема 17



Етап 4. 4-(2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)-3-фторанілін (319)

Етап 1. 2-бром-5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин (316)

До розчину 6-бромпіридин-3-карбальдегіду (25 г, 134 ммолів) у толуолі (130 мл) додають 1,3-пропандіол (20.45 г, 269 ммолів) та 10-камфорульфоокислоту (3.12г, 13.44 ммолів). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником, з азеотропним видаленням виділеної води, 50 хв, охолоджують до кімнатної температури та концентрують. Осад розподіляють між EtOAc (150 мл) та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Органічну фазу збирають, а водну фазу екстрагують EtOAc (2 × 150 мл). З'єднані органічні фракції промивають розсолон (100 мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують, одержуючи коричневу тверду масу, яку розтирають з Et<sub>2</sub>O та гексаном (10/200 мл), одержуючи проміжну сполуку 316 (27.7 г, 84 % вихід) у вигляді бежової твердої маси. MS (m/z): 244.1, 246.1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 8.40 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=8.0, 2.4 Гц, 1H), 7.66 (dd, J=8.0, 0.4 Гц, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.15 (ddd, J=11.8, 5.0, 1.2 Гц, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 2.028-1.95 (m, 1H), 1.46 (d quint, J=13.2, 1.2 Гц, 1H).

Етап 2. 2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)-7-хлортієн[3,2-б]піридин (317)

До розчину 7-хлортієн[3,2-б]піридину (1) (13.33 г, 79 ммолів) у THF (204 мл) при -5 °C/-10 °C додають n-BuLi (2.5 M у гексанах, 31.6 мл, 79 ммолів) та перемішують 50 хв. Через 30 хв додають розчин хлориду цинку в етері (1M, 79 мл, 79 ммолів) при -5 °C/-10 °C протягом 50 хв, і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Через 45 хв додають 2-бром-5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин (316) (15.98 г, 65.5 ммолів) та тетракісфенілфосфін паладію (2.27 г, 1.964 ммоль) у THF (28 мл) і суміш нагрівають до температури флегми 2 години, охолоджують до кімнатної температури та концентрують. Осад розбавляють DCM (600 мл), H<sub>2</sub>O (500 мл) та NH<sub>4</sub>OH (100 мл), перемішують при кімнатній температурі 1 годину та розділяють фази. Водну фазу екстрагують DCM (2 × 100 мл); з'єднані органічні фази сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Осад розтирають з MTBE (150 мл), одержуючи проміжну сполуку 317 (12.796 г, 59 % вихід) у вигляді бежової твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 8.66-8.65 (m, 2H), 8.43 (d, J=0.8 Гц, 1H), 8.30 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=5.0, 0.6 Гц, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.19 (dd, J=11.6, 4.8 Гц, 2H), 3.99 (t, J=11.4 Гц, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.49 (d, J=13.2 Гц, 1H). MS (m/z): 333.1 (M+H).

Етап 3. 2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)-7-(2-фтор-4-нітрофенокси)тієн[3,2-б]піридин (318)

До суспензії 317 (22.48 г, 67.5 ммолів) у фенолетері (65 мл) додають карбонат натрію (14.32 г, 135 ммолів) та 2-фтор-4-нітрофенол (15.92 г, 101 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 180 °C 2 години, охолоджують до 40 °C, розбавляють DCM (300 мл), перемішують при кімнатній температурі 15 хв та фільтрують. Фільтрат збирають та концентрують до мінімального обсягу; додають Et<sub>2</sub>O (200 мл), одержану суспензію перемішують 30 хв. Тверду масу збирають фільтрацією, одержуючи проміжну сполуку 318 (25.20 г, 55.6 ммолів, 82 % вихід) у вигляді

бежової твердої маси.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8.63-8.62 (m, 2H), 8.48 (dd,  $J=10.6, 2.6$  Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.21 (dt,  $J=8.8, 1.2$  Гц, 1H), 7.94 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Гц, 1H), 7.71 (t,  $J=8.6$  Гц, 1H), 6.98 (d,  $J=5.2$  Гц, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.19 (dd,  $J=10.8, 5.2$  Гц, 2H), 3.98 (td,  $J=12.0, 2.0$  Гц, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.46 (d,  $J=13.6$  Гц, 1H). MS (m/z): 454.2 (M+H).

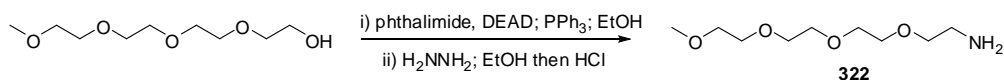
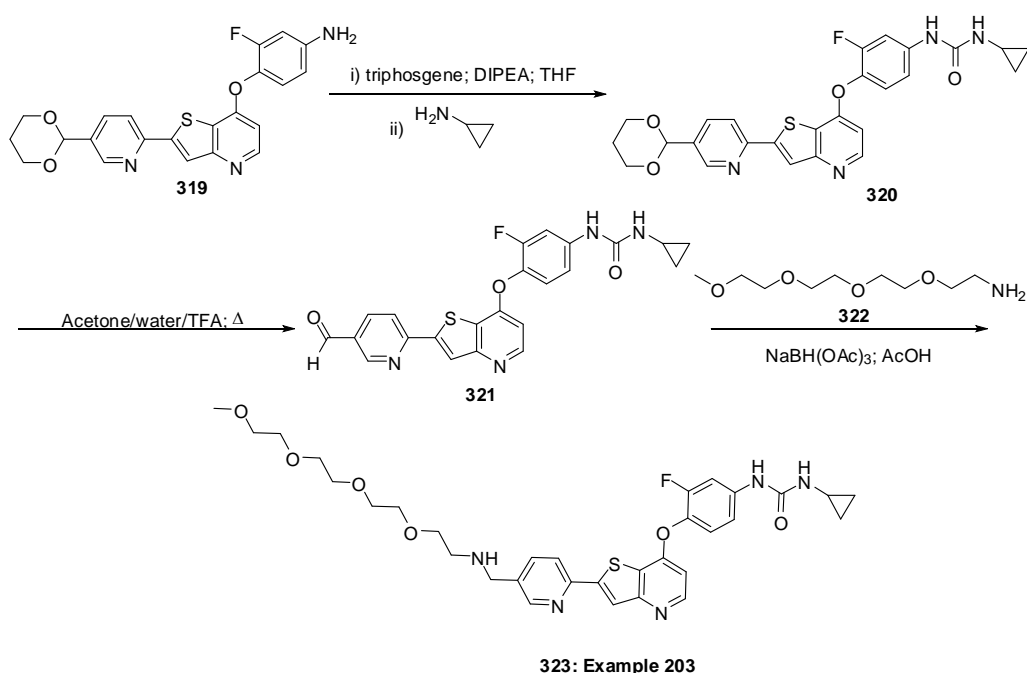
5      Етап 4. 4-(2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторанілін (319)  
Метод А

До суспензії 318 (10 г, 22.05 ммоль) в EtOH (216 мл) та воді (108 мл) додають порошок заліза (10.47 г, 187 ммоль) та хлорид амонію (1.015 г, 18.97 ммоль). Суміш нагрівають до температури флегми 30 хв, фільтрують гарячим і тверду фазу промивають етером (200 мл).  
10      Фільтрат та змивки з'єднують та концентрують, одержуючи цільову сполуку 319 (9.62 г, 99 % вихід) у вигляді бежової твердої маси. Цей матеріал використовують на наступному етапі (схема 18) без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8.64 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.51 (dd,  $J=5.6, 2.0$  Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J=8.0, 0.8$  Гц, 1H), 7.93 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Гц, 1H), 7.13 (t,  $J=9.0$  Гц, 1H), 6.61 (dd,  $J=5.4, 0.6$  Гц, 1H), 6.54 (dd,  $J=13.2, 2.4$  Гц, 1H), 6.46 (ddd,  $J=8.8, 2.8, 0.6$  Гц, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.19 (dd,  $J=10.6, 5.0$  Гц, 2H), 3.98 (td,  $J=12.0, 2.5$  Гц, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.49 (dt,  $J=13.2, 1.3$  Гц, 1H). MS (m/z): 424.1 (M+H).

Метод В

До розчину 4-амін-2-фторфенолу (7.42 г, 58.4 ммоль) у DMSO (65 мл) додають трет-бутоксид калію (7.75 г, 69.0 ммоль). Через 30 хв додають проміжну сполуку 317 (17.67 г, 53.1 ммоль) й реакційну суміш нагрівають при 100 °С 1,5 години, охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду (300 мл) при 40-45 °С та перемішують 30 хв. Тверду масу збирають фільтрацією, промивають водою (2 × 30 мл) та сушать 2 години. Цей матеріал розтирають з етером (60 мл), одержуючи цільову сполуку 319 (19.80 г, 88 % вихід) у вигляді коричневої твердої маси. MS (m/z): 424.1 (M+H).

25      Схема 18



Приклад 203

1-(4-(2-(5-(5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-циклопропилсечовина (323)

Етап 1: 1-(4-(2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-циклопропилсечовина (320)

До 100-мл колби з круглим дном завантажують 319 (0.55 г, 1.3 ммоль) та DIPEA (0.91 мл, 5.2 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (55 мл), одержуючи безбарвний розчин. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С, потім додають трифосген (0.154 г, 0.520 ммоль). Реакційну суміш



перемішують 1 годину при 0 °С, потім додають циклопропиламін (1.8 мл, 26 ммолів). Далі реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години та концентрують. Осад розподіляють між водою та етилацетатом з утворенням густої білої маси. Її виділяють вакуум-фільтрацією, промивають водою та етилацетатом і сушать у вакуумі, одержуючи сиру 320 (0.65 г, 1.2 ммоль, 99 % вихід), яку використовують без подальшої очистки. MS: 507.2 (M+H).

Етап 2: 1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-формилпіридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (321).

Суспензію 320 (0.65 г, 1.3 ммоль) у 5:2:1 ацетон/вода/TFA (100 мл) нагрівають до температури флегми 6 годин. Суміш потім охолоджують та концентрують. Одержаний твердий осад суспендують у воді, виділяють вакуум-фільтрацією, промивають етилацетатом та сушать у вакуумі, одержуючи 321 (0.49 г, 1.1 ммоль, 85 % вихід) яку використовують без подальшого очищення на наступному етапі. MS: 449.0 (M+H).

Етап 3. 2,5,8,11-тетраоксітридекан-13-амін (322)

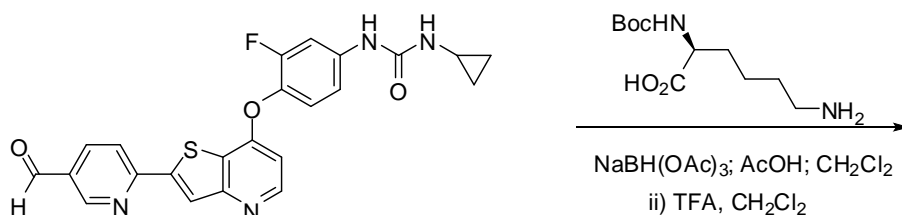
Тетраетиленглікольмонотелетер (10.0 мл, 47.5 ммолів), фталімід (7.20 г, 48.9 ммолів) та трифенілфосфін (12.8 г, 48.8 ммолів) суспендують у сухому тетрагідрофурані (200 мл), одержуючи безбарвну суспензію. Діетилазодикарбоксилат (8.0 мл, 50.5 ммолів) додають по краплинах шприцем, суміш перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Потім додають етанол (50 мл), суміш перемішують ще 30 хв, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у 1:1 етилацетат/гексані (100 мл), перемішують при 0 °С 2 години, одержаний білий осад видаляють вакуум-фільтрацією. Фільтрат концентрують (13.5 г, 40.0 ммолів, 84 % вихід) та використовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Зазначений сирий продукт розчиняють в етанолі (100 мл), одержуючи безбарвний розчин. Додають гідразингідрат (2.3 мл, 40 ммолів) і суміш нагрівають до температури флегми 4 години. Потім охолоджують, додають концентровану HCl (10.0 мл), суміш нагрівають із зворотним холодильником ще 1 годину. Потім охолоджують до кімнатної температури, білий осад видаляють вакуум-фільтрацією, а фільтрат концентрують. Осад розподіляють між водою та діетилетером. Водну фазу екстрагують етером (органічну фазу, що містить переважно  $\text{PPh}_3\text{O}$  за даними мас-спектрометрії, викидають), потім підлучують 3M NaOH (50 мл) до pH=13. Водну фазу насичують хлоридом натрію й багаторазово екстрагують діхлорметаном (~10 × 50 мл). Органічний екстракт was сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрують, одержуючи 322 (7.0 г, 33.8 ммолів, 84 % вихід, 71 % за 2 етапи). Її використовують без подальшого очищення на наступному етапі. MS (m+1) = 208.1.

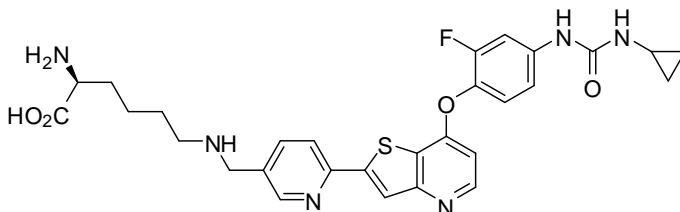
Етап 4: 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-циклопропилсечовина (323).

До суспензії карбональдегіду 321 (0.45 г, 1.0 ммоль) та аміну 322 (1.4 г, 6.75 ммолів) у діхлорметані (75 мл) додають оцтову кислоту (0.12 мл, 2.0 ммоль). Реакційну суміш перемішують 1 годину, потім додають триацетоксіборогідрид натрію (0.64 г, 3.0 ммоль) й одержану суміш перемішують 18 годин. Суміш розподіляють між водою та діхлорметаном, промивають 1M NaOH та розсоллом, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують високоефективною рідинною хроматографією у зворотній фазі за Гілсоном (35-75 % MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , Aquasil C<sub>18</sub>, 30 хв) та ліофілізують. Очищений продукт (з вмістом мурашиної кислоти від хроматографії) розподіляють між теплим діхлорметаном та 1M NaOH. Органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують, одержуючи цільову сполуку 323 (0.264 г, 0.413 ммолів, 41.1 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ч. на млн.)  $^1\text{H}$ : 8.80 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=8.2, 1H); 6.67 (d, J=2.7, 1H); 6.64 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.56-4.5 (m, 12H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.66 (d, J=5.7, 2H); 2.58-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H). LRMS: 640.5 (M+H).

Схема 19



321



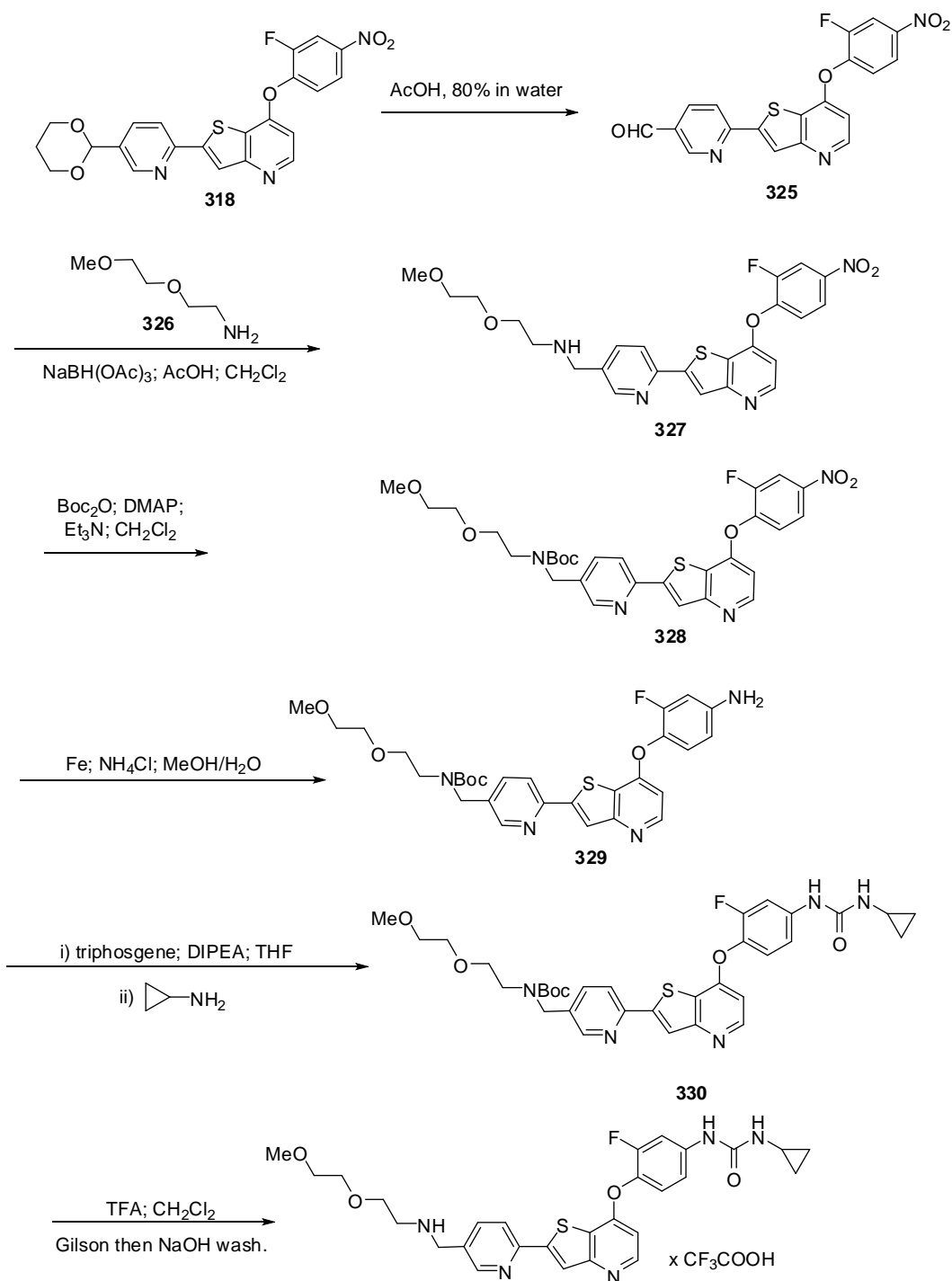
324: Example 204

## Приклад 204

(S)-2-амін-6-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метиламін)гексаноева кислота (324)

До суспензії 321 (0.26 г, 0.58 ммоль) та N-Вос-лізину (1.1 г, 4.6 ммоль) у діхлорметані (75 мл) додають оцтову кислоту (0.066 мл, 1.2 ммоль). Реакційну суміш перемішують 1 годину, потім додають триацетоксидоборогідрид натрію (0.37 г, 1.7 ммоль) й одержану суміш перемішують 18 годин. Суміш розділяють між водою та діхлорметаном, а твердий осад видаляють вакуум-фільтрацією крізь целіт. Продукт являє собою переважно твердий коржик, тому його солюбілізують промиванням 1:1 діхлорметан/метанолом. Цей розчин концентрують, а осад очищують високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (35-75 %  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , Aquasil  $\text{C}_{18}$ , 30 хв) та ліофілізують, одержуючи ВОС-захищений продукт. Його розчиняють у діхлорметані (75 мл) та трифтороцтовій кислоті (3 мл) і перемішують при кімнатній температурі 3 години. Суміш концентрують, а осад очищують високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (35-75 %  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , Aquasil  $\text{C}_{18}$ , 30 хв) та ліофілізують, одержуючи цільову сполуку 324 (44 мг, 69 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ (ч. на млн.)  $^1\text{H}$ : 9.02 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.53 (d,  $J=5.3$ , 1H); 8.35 (s, 1H); 8.28 (d,  $J=8.4$ , 1H); 7.98 (d,  $J=6.3$ , 1H); 7.72 (dd,  $J=13.5$ , 2.3, 1H); 7.37 (t,  $J=9.0$ , 1H); 7.21 (d,  $J=10.0$ , 1H); 6.89 (s, 1H); 6.68 (d,  $J=5.3$ , 1H); 4.00 (s, 2H); 2.75-2.70 (m, 2H); 2.55-2.52 (m, 1H); 2.45 (m, 1H); 1.70-1.30 (m, 6H); 0.67-0.62 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H). LRMS: 579.5 (M+H).

## Схема 20



## 331: Example 205

## Приклад 205

1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-(2-метоксіетоксі)етиламін)метил) піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина

Етап 1: 6-(7-(2-фтор-4-нітрофенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)нікотинальдегід (325).

Суспензію 318 (2.64 г, 5.82 ммолів) у 80 % водному розчині оцтової кислоти (42 мл) нагрівають при 90 °C 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють водою. Одержаний осад збирають вакуум-фільтрацією. Тверду фазу переносять до колби з круглим дном, залишок води видаляють азеотропічною дистиляцією толуолом (4 рази), тверду фазу сушать у вакуумі, одержуючи 325 (1.76 г, 76 %). LRMS (M+H): 396.3

Етап 2: 2-(2-метоксіетоксі)етанамін (326)

Діетиленглікольмонометилетер (9.8 мл, 83 ммоль), фталімід (14.7 г, 100 ммолів) та трифенілфосфін (26.2 г, 100 ммолів) суспендують у сухому тетрагідрофурані (200

мл), одержуючи безбарвну суспензію (див. схему 18, етап 3). Діетилазодікарбоксилат (15.8 мл, 100 ммолів) додають по краплинах шприцем, суміш перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Потім додають етанол (50 мл), суміш перемішують ще 30 хв, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у 1:1 етилацетат/гексані (100 мл), перемішують при 0 °C 2 години, одержаний білий осад видаляють вакуум-фільтрацією. Фільтрат концентрують та використовують на наступному етапі без подальшого очищення.

Зазначений сирий продукт розчиняють в етанолі (200 мл), одержуючи безбарвний розчин. Додають гідразингідрат (5.1 мл, 104 ммоль) й суміш нагрівають до температури флегми 4 години. Потім її охолоджують, додають концентровану HCl (16 мл) і суміш нагрівають із зворотним холодильником ще 1 годину. Потім охолоджують до кімнатної температури, білий осад видаляють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують. Осад розподіляють між водою та етилацетатом. Водну фазу екстрагують етилацетатом (органічну фазу з вмістом переважно  $\text{PPh}_3\text{O}$  за даними мас-спектрометрії викидають), потім підлучують 3M NaOH (50 мл) до pH=13. Водну фазу насичують хлоридом натрію та екстрагують багаторазово діхлорметаном (~10 × 50 мл). Органічний екстракт сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрують, одержуючи 326 (6.6 г, 56 ммолів, 67 % вихід за 2 етапи). Її використовують без подальшого очищення у наступній реакції. MS ( $m+1$ ) = 120.2.

Етап 3: N-((6-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(2-метоксіетоксі)етанамін (327).

Суспензію карбальдегіду 325 (0.50 г, 1.3 ммоль), аміну 326 (0.30 г, 2.5 ммоль) та оцтової кислоти (0.14 мл, 2.5 ммоль) у діхлорметані (20 мл) перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксіборогідрид натрію (0.80 г, 3.8 ммоль) й перемішують при кімнатній температурі 16 годин. Додають ще триацетоксіборогідрид натрію (1.0 г) й перемішують наступні 2 години. Реакційну суміш розподіляють між діхлорметаном та 1N NaOH. Жовту суспензію видаляють фільтрацією й промивають діхлорметаном та 1N NaOH. Органічний екстракт сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка Snap 100g), одержуючи 327 (280 мг, 0.562 ммолів, 44 %) у вигляді жовтої твердої маси. LRMS ( $M+H$ ): 499.4

Етап 4: трет-бутил (6-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-(2-метоксіетоксі)етил)карбамат (328).

До сполуки 327 (0.28 г, 0.56 ммоль) у діхлорметані (100 мл) при кімнатній температурі додають триетиламін (0.25 мл, 1.7 ммоль), DMAP (0.017 г, 0.14 ммоль) та  $\text{Woc}_2\text{O}$  (0.26 г, 1.1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години, потім суміш промивають послідовно водою, насиченим розчином хлориду амонію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Осад очищують силікагельною хроматографією (етилацетат), одержуючи сполуку 328 (0.20 г, 60 % вихід). LRMS ( $M+H$ ): 599.5

Етап 5: трет-бутил (6-(7-(4-амін-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-(2-метоксіетоксі)етил)карбамат (329)

До нітросполуки 328 (0.20 г, 0.33 ммоль) у MeOH (75 мл) додають залізний пил (0.37 г, 6.7 ммолів) та хлорид амонію (0.089 г, 1.7 ммоль) у воді (5 мл). Одержану суміш нагрівають до температури флегми 4 години, потім охолоджують, фільтрують крізь целіт та концентрують. Осад розподіляють між етилацетатом та водою, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Продукт 329 (0.18 г, 95 %) використовують сирым на наступному етапі. LRMS ( $M+H$ ): 569.5

Етап 6: трет-бутил (6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-(2-метоксіетоксі)етил)карбамат (330)

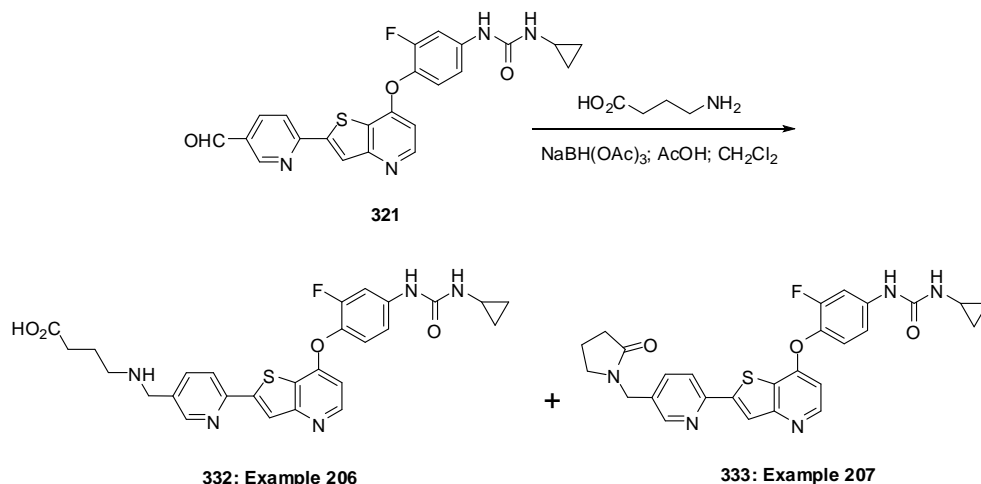
До аміну 330 (0.17 г, 0.30 ммоль) та DIPEA (0.16 мл, 0.12 г, 0.90 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл) при 0 °C додають трифосген (0.035 г, 0.12 ммоль) і одержаний розчин перемішують 1 годину при 0 °C. Додають циклопропиламін (0.26 г, 4.6 ммоль), суміш підігрівують до кімнатної температури та перемішують 18 годин, потім концентрують під зниженим тиском. Осад розподіляють між діхлорметаном та водою, органічну фазу промивають насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують, одержуючи сирий 330 (0.15 г, 77 % вихід). LRMS ( $M+H$ ): 652.6

Етап 7: 1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-(2-метоксіетоксі)етиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (331).

Сполуку 330 (0.15 г, 0.23 ммоль) розчиняють у діхлорметані (20 мл) та трифтороцтовій кислоті (0.9 мл) і реакційну суміш перемішують 12 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрують, осад очищують високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (40-80 % MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , Aquasil C<sub>18</sub>, 30 хв) та ліофілізують. Очищений продукт (з вмістом мурашиної кислоти після хроматографії) розподіляють між теплим діхлорметаном та

1M NaOH. Органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують, одержуючи цільову сполуку 331 (0.110 г, 72 % вихід) (сіль моно-TFA, незважаючи на обробку NaOH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ч. на млн.): 8.84 (s, 1H); 8.65 (d, J=1.3, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.30 (d, J=8.2, 1H); 7.99 (dd, J=8.2, 2.0, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.68-6.64 (m, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.60-3.52 (m, 4H); 3.48-3.44 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 2.92-2.88 (m, 2H); 2.55 (септет, J=3.1, 1H); 0.69-0.62 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H). LRMS: (M+H): 552.5.

Схема 21



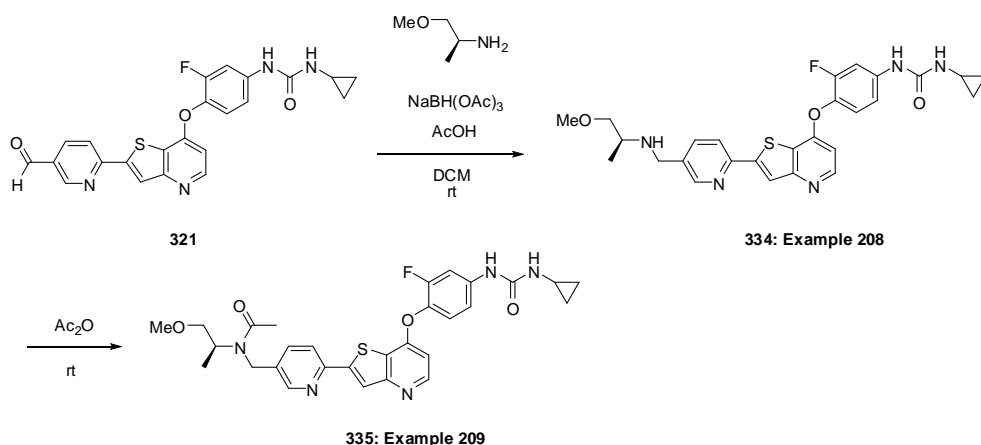
Приклади 206 та 207  
4-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)аміно)бутаноева кислота (332) та 1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-оксопіролідін-1-іл)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл) сечовина (333)

До суспензії карбальдегіду 321 (0.20 г, 0.45 ммоль) та 4-аміномасляної кислоти (1.0 г, 9.7 ммоль) у діхлорметані (75 мл) додають оцтову кислоту (0.051 мл, 0.89 ммоль). Реакційну суміш перемішують 1 годину, потім додають триацетоксидоборогідрид натрію (0.38 г, 1.8 ммоль) й одержану суміш перемішують 18 годин. Суміш потім розподіляють між водою та діхлорметаном, а твердий осад видаляють вакуум-фільтрацією крізь целіт. Мас-спектрометрія показує, що циклізований продукт 333 знаходиться у фільтраті, а кислий продукт 332 – переважно у фільтровому коржіку. Органічну фазу з фільтрату концентрують, а осад очищують силікагельною хроматографією (10 % MeOH/етилацетат), одержуючи очищену 333 (35 мг, 15 % вихід). Продукт у целітному фільтровому коржіку солюбілізують промивкою 1:1 діхлорметан/метанолом. Цей розчин концентрують, осад очищують вискоєфективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (35-75 % MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , Aquasil C<sub>18</sub>, 30 хв) та ліофілізують, одержуючи кислоту 332 (44 мг, 69 % вихід). Характеристика сполук 332 та 333 наведена нижче.

Сполука 332 (приклад 206):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ч. на млн.): 9.23 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.4, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2, 1H); 7.91 (dd, J=8.4, 2.0, 1H); 7.74 (dd, J=13.7, 2.3, 1H); 7.37 (t, J=9.0, 1H); 7.22 (d, J=9.0, 1H); 6.63 (d, J=5.3, 1H); 3.79 (s, 2H); 2.56 (t, J=5.1, 2H); 2.47-2.43 (m, 1H); 2.27 (t, J=7.2, 2H); 1.65 (квintет, J=6.7, 2H); 0.66-0.61 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H). LRMS: (M+H) 536.4.

Сполук 333 (приклад 207):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ч. на млн.): 8.76 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.26 (d, J=8.2, 1H); 7.79 (dd, J=8.2, 2.1, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5, 1H); 7.38 (t, J=9.2, 1H); 7.20 (d, J=8.4, 1H); 6.65 (d, J=5.3, 1H); 6.62 (s, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.30-3.20 (t, 2H, затуманений піком води?); 2.55 (квintет, J=3.3, 1H); 2.31 (t, J=7.8, 2H); 1.95 (квintет, J=7.6, 2H); 0.67-0.62 (m, 2H); 0.45-0.40 (m, 2H). LRMS: (M+H) 518.4

Схема 22



## Приклади 208 та 209

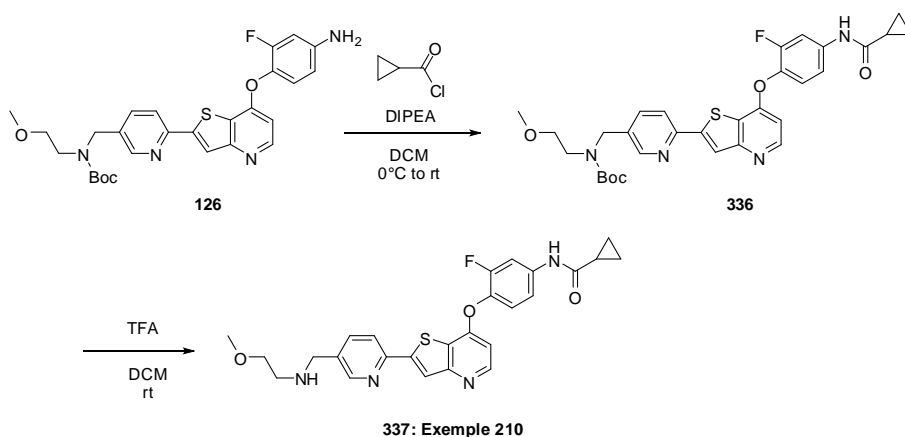
Етап 1. (S)-1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((1-метоксіпропан-2-іламіно)метил)-піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (334)

До перемішуваної суспензії карбальдегіду 321 (336 мг, 0.749 ммоль), (S)-1-метоксі-2-амінопропану (200 мг, 2.248 ммоль) та оцтової кислоти (68 мг, 1.124 ммоль) у DCM (20 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (418 мг, 1.873 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч та гасять розчином 10 % HCl. Фази розділяють; водну фазу збирають, двічі промивають DCM та підлужують 4N NaOH (pH 12) з утворенням суспензії, яку перемішують 30 хв. Тверду фазу збирають фільтрацією, промивають водою, сушать на повітрі та очищують випарювальною колонковою хроматографією на силікагелі (елюент 2 % гідроксиду амонію у MeOH/DCM: 10/90), одержуючи цільову сполуку 334 (182 мг, 0.35 ммоль, 46 % вихід) у вигляді жовтої пухнастої маси.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.51 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Гц, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.57 (bd, J=2.7 Гц, 1H), 3.84 (d, J=14.5 Гц, 1H), 3.78 (d, J=14.5 Гц, 1H), 3.27 (dd, J=9.4, 6.3 Гц, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (dd, J=9.2, 5.5 Гц, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.3 Гц, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). MS (m/z): 522.4 (M+H).

Етап 2. (S)-N-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(1-метоксіпропан-2-іл)ацетамід (335)

Суспензію сечовини 334 (66 мг, 0.127 ммоль) в оцтовому ангідриді (2 мл) перемішують при кімнатній температурі 2 доби. Реакційну суміш гасять додаванням метанолу та води й розділяють  $\text{AcOEt}$ . Після розділення органічну фазу збирають, промивають водою, 1N NaOH (4 рази), водою та розсолон, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Сиру масу очищують випарювальною колонковою хроматографією на силікагелі (елюент 2 % гідроксиду амонію в MeOH/DCM: 05/90 до 10/90), одержуючи цільову сполуку 335 (46 мг, 0.08 ммоль, 64 % вихід) у вигляді білуватої пухнастої маси.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): суміш ротамерів, 8.70 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 8.34 та 8.30 (2s, 1H), 8.27 та 8.19 (2d, J=8.3 Гц, 1H), 7.85-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.20 (bd, J=9.0 Гц, 1H), 6.67-6.54 (m, 2H), 4.74-4.16 (m, 3H), 3.41-3.22 (m, 2H), 3.15 та 3.13 (2s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.16 та 1.96 (2s, 3H), 1.09 та 1.04 (2d, J=6.9 Гц, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H). MS (m/z): 564.4 (M+H).

## Схема 23



## Приклад 210

N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)циклопропанкарбоксамід (337)

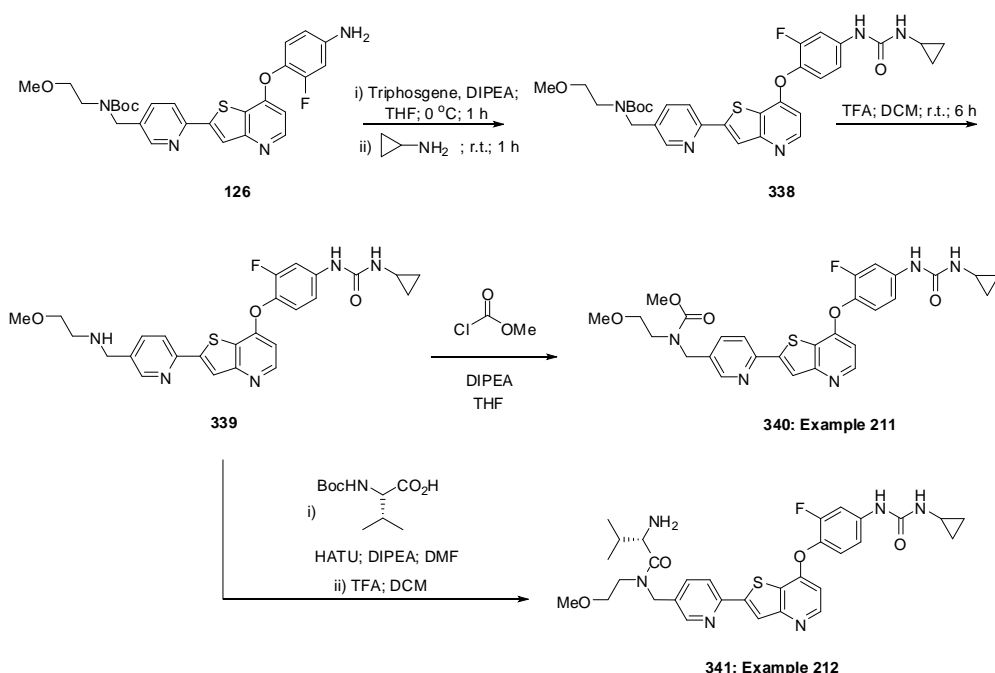
Етап 1. трет-бутил (6-(7-(4-(циклопропанкарбоксамід)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-б]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (336)

До розчину аніліну 126 (200 мг, 0.36 ммоль) у DCM (10 мл) в атмосфері азоту при 0°C додають DIPEA (127 мкл, 0.72 ммоль) та циклопропилкарбонілхлорид (50 мкл, 0.54 ммоль). Реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують усю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють AcOEt та послідовно промивають насиченим водним розчином хлориду амонію (4 рази), 1N NaOH (2 рази), водою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Сирий осад висаджують у мінімальній кількості розчином AcOEt у гексанах. Тверду фазу збирають фільтрацією, промивають гексаном, сушать на повітрі та сушать під глибоким вакуумом, одержуючи цільову сполуку А (кількісний вихід) у вигляді коричневої маси. MS (m/z): 593.4 (M+H).

Етап 2. N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)циклопропанкарбоксамід (337)

До розчину амід 336 (215 мг, сира суміш) у DCM (10 мл) додають TFA (2 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години, концентрують, розподіляють між водою та AcOEt й підключають 1N розчином NaOH. Після розділення фаз органічну фазу збирають, промивають 1N NaOH (2 рази), водою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Осад очищують випарувальною колонковою хроматографією на силікагелі (елюент 2 % гідроксиду амонію в MeOH/DCM: 05/95 до 15/95), одержуючи цільову сполуку 336 (87 мг, 0.177 ммоль, 48 % вихід) у вигляді оранжево-рожевої липкої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 10.57 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.47 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.9, 2.0, 1H), 6.66 (d, J=5.3 Гц, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.7 Гц, 2H), 1.79 (квінтет, J=6.2 Гц, 1H), 0.90-0.80 (m, 4H), одного NH бракує. MS (m/z): 493.4 (M+H).

## Схема 24



## Приклади 340 та 341

Метил (6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (340) та

(*R*)-2-амін-*N*-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-*N*-(2-метоксіетил)-3-метилбутанамід (341)

Етап 1: трет-бутил (6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (338)

До аміну 126 (0.24 г, 0.46 ммоль) у тетрагідрофурані (60 мл) при 0 °C додають трифосген (0.054 г, 0.18 ммоль) й одержаний розчин перемішують 1 годину при 0 °C. Послідовно додають DIPEA (0.40 мл, 0.30 г, 2.3 ммоль) та циклопропиламін (0.26 г, 4.6 ммоль) й суміш підігрівують до кімнатної температури та перемішують 3 години, потім концентрують під зниженим тиском. Осад розподіляють між діхлорметаном та водою, органічну фазу збирають, промивають насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та розсолем, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Осад очищують випарювальною хроматографією на силікагелі (етилацетат до 5 % метанолу/етилацетату), одержуючи 338 (0.19 г, 67 % вихід). MS (*m/z*): 608.4 (*M*+H).

Етап 2: 1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-*b*]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (339)

До 338 (0.19 г, 0.31 ммоль) у діхлорметані (40 мл) додають TFA (3 мл). Розчин перемішують 6 годин, потім концентрують. Осад розподіляють між сумішшю 98:2 діхлорметану/метанолу та 1М водним розчином NaOH, промивають розсолем, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Одержану олію розтирають з діетиловим етером та етилацетатом, одержуючи 339 (0.13 г, 82 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 8.80 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, *J*=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, *J*=8.0, 1H); 7.89 (dd, *J*=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, *J*=9.0, 1H); 7.20 (d, *J*=8.2, 1H); 6.66-6.62 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 3.41 (t, *J*=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (d, *J*=5.7, 2H); 2.57-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H). MS (*m/z*): 508.3 (*M*+H).

Етап 3. метил (6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-*b*]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (340)

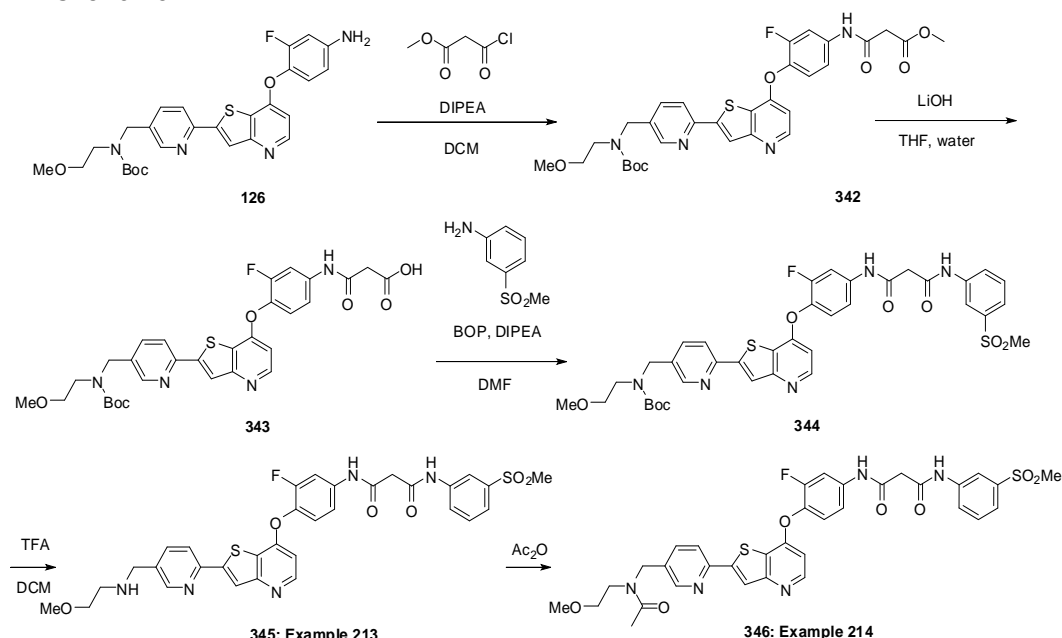
До розчину сполуки 339 (220 мг, 0.433 ммоль) та метилхлорформіату (50.2 мкл, 0.65 ммоль) у THF (4 мл) додають DIPEA (227 мкл, 1.30 ммоль) й суміш перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Розчинник видаляють під зниженим тиском, осад розтирають з MeOH, тверду суспензію збирають фільтрацією та очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка Snap 25g), одержуючи сполуку 340 (123.1 мг, 0.218 ммоль, 50.2 % вихід) у вигляді безової твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 8.70 (s, 1H); 8.56-8.50 (m, 2H); 8.33 (s, 1H); 8.25 (d, *J*=8.0 Гц, 1H); 7.84-7.77 (m, 1H); 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Гц, 1H); 7.38 (t, *J*=9.2 Гц, 1H); 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.2 Гц, 1H); 6.65 (d, *J*=5.6 Гц, 1H); 6.56 (d, *J*=2.8 Гц, 1H); 4.54 (s, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.22 (s, 2H); 2.59-2.51 (m, 1H); 0.69-0.62 (m, 2H); 0.46-0.40 (m, 2H). MS (*m/z*): 566.4 (*M*+H).



Етап 4: (R)-2-амін-N-((6-(7-(4-(3-циклопропилауреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)-3-метилбутанамід (341)

До розчину 339 (48 мг, 0.095 ммоль), N-Вос-валину (41 мг, 0.19 ммоль) та DIPEA (0.083 мл, 0.47 ммоль) у DMF (20 мл) додають HATU (90 мг, 0.236 ммоль). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі 3 години. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом та водою, промивають 1M HCl та розсолем, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують, одержуючи сирий, ВОС-захищений продукт. Його розчиняють у діхлорметані (75 мл) та трифтороцтової кислоти (3 мл) й перемішують при кімнатній температурі 3 години. Суміш потім концентрують, осад очищують високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (35-95 % MeOH/H<sub>2</sub>O, Aquasil C<sub>18</sub>, 30 хв) та ліофілізують. Осад (з вмістом мурашиної кислоти після хроматографії) розподіляють між діхлорметаном та 1M NaOH. Органічну фазу сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують, одержуючи 341 (18 мг, 50 % вихід) у вигляді 7:3 суміші ротамерів за даними <sup>1</sup>H ЯМР. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ч. на млн.) <sup>1</sup>H: 8.73 (s, 1H); 8.57-8.51 (m, 2H); 8.36 (s, 0.3H); 8.32 (s, 0.7H); 8.29-8.24 (m, 1H); 7.84-7.71 (m, 2H); 7.38 (t, J=8.8, 1H); 7.21 (d, J=8.3, 1H); 6.66-6.64 (m, 1H); 6.59 (s, 1H); 4.90 (d, J=17.6, 0.3H); 4.73 (d, J=15.6, 0.7H); 4.64 (d, J=17.1, 0.3H); 4.53 (d, J=15.6, 0.7H); 3.73-3.39 (m, 5H); 3.25 (s, 2.2H); 3.22 (s, 1.1H); 2.58-2.52 (m, 1H); 1.80-1.70 (m, 1H); 0.89-0.84 (m, 6H); 0.68-0.64 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H). LRMS: (M+H) 607.5.

Схема 25



Приклади 213 та 214

N<sup>1</sup>-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N<sup>3</sup>-(3-(метилсульфоніл)феніл)малонамід (345) та

N<sup>1</sup>-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамід)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N<sup>3</sup>-(3-(метилсульфоніл)феніл)малонамід (346)

Етап 1: метил 3-(4-(2-(5-((трет-бутоксікарбоніл(2-метоксіетил)амін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніламін)-3-оксопропанат (342)

До розчину сполук 126 (480 мг, 0.915 ммоль) та DIPEA (479 мкл, 2.74 ммоль) у DCM (9 мл) при кімнатній температурі додають метилмалонілхлорид (196 мкл, 1.83 ммоль). Суміш перемішують 18 годин. Додають насичений водний розчин хлориду амонію й водну фазу двічі екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують. Осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка Snar 50g), одержуючи сполуку 342 (540 мг, 0.86 ммоль, 94 % вихід) у вигляді жовтої олії. MS (m/z): 625.5 (M+H).

Етап 2: 3-(4-(2-(5-((трет-бутоксікарбоніл(2-метоксіетил)амін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніламін)-3-оксопропаноева кислота (343)

До розчину сполуки 342 (540 мг, 0.864 ммоль) у THF (12 мл) та воді (6 мл) додають моногідрат LiOH (363 мг, 8.64 ммоль). Суміш перемішують 48 годин при кімнатній температурі, THF видаляють під зниженим тиском. Водний розчин розбавляють водою (10 мл) та

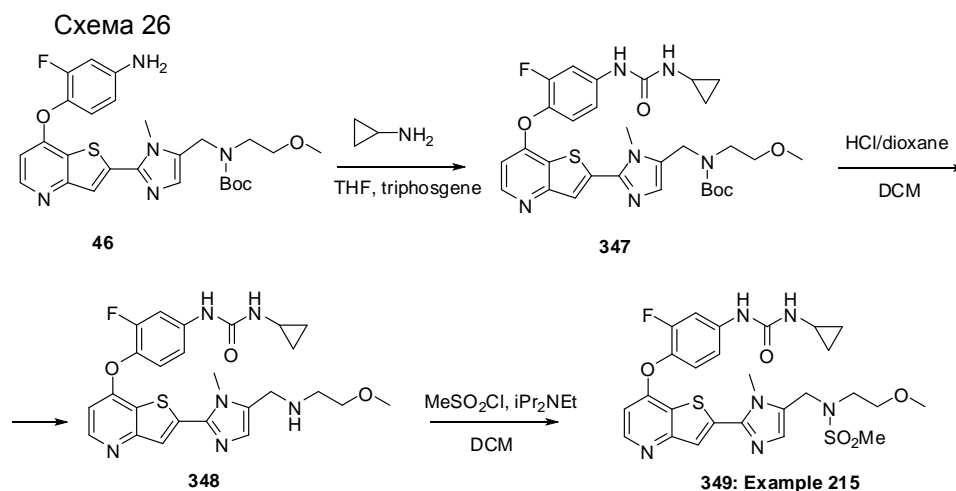
підкислюють до pH 4 за допомогою 1N HCl. Суспензію фільтрують, осад сушать під глибоким вакуумом, одержуючи сполуку 343 (485 мг, 0.79 ммоль, 92 % вихід) у вигляді бежової твердої маси. MS (m/z): 611.5 (M+H).

Етапи 3 та 4. N<sup>1</sup>-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-N<sup>3</sup>-(3-(метилсульфоніл)феніл)малонамід (345)

До розчину сполуки 343 (120 мг, 0.197 ммоль), 3-метилсульфоніланілін гідрохлориду (82 мг, 0.393 ммоль) та DIPEA (172 мкл, 0.983 ммоль) у DMF (4 мл) додають реактив BOP (261 мг, 0.59 ммоль) й суміш перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Додають насичений водний розчин хлориду амонію й водну фазу двічі екстрагують етилацетатом. З'єднані органічні екстракти промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляють під зниженим тиском. Осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, метанол /діхлорметан; колонка Snap 25g), одержуючи сполуку 344 у вигляді жовтої твердої маси (не характеризується), яку розчиняють у DCM (10 мл) та обробляють TFA (4.5 мл, 59 ммоль). Суміш перемішують 18 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляють під зниженим тиском, осад розбавляють етилацетатом, а органічну фазу екстрагують 1N NaOH. Водну фазу тричі екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фази концентрують. Осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-30 %, метанол /діхлорметан; колонка Snap 50g), одержуючи сполуку 345 (39 мг, 0.059 ммоль, 29.9 % вихід) у вигляді бежової твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 10.65 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.51 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=9.2, 1.6 Гц, 1H), 6.68 (dd, J=5.2, 0.8 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.6 Гц, 2H). MS (m/z): 664.5 (M+H).

Етап 5. N<sup>1</sup>-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамід)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-N<sup>3</sup>-(3-(метилсульфоніл)феніл)малонамід (346)

Розчин сполуки 345 (18.5 мг, 0.028 ммоль) в оцтовому ангідриді (1.31 мл, 13.9 ммоль) перемішують при кімнатній температурі 60 годин. Розчинник видаляють під зниженим тиском, осад розтирають з водою 3 години. Тверду суспензію фільтрують, осад промивають водою та сушать під глибоким вакуумом, одержуючи сполуку 346 (6.4 мг, 9.07 мкмоль, 32.5 %) у вигляді бежової твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): суміш ротамерів, 10.64 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.38-8.21 (m, 3H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78 (td, J=8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.51 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=9.2, 1.6 Гц, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 4.71 and 4.59 (2s, 2H), 3.58-3.23 (m, 14H), 3.21 (s, 3H), 2.13 and 2.05 (2s, 3H). MS (m/z): 706.5 (M+H).



#### Приклад 215

N-((2-(7-(4-(3-циклопропилауреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)метансульфонамід (349)

Етап 1: трет-бутил (2-(7-(4-(3-циклопропилауреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (347).

До розчину аніліну 46 (400 мг, 0.758 ммоль) додають трифосген (1125 мг, 5 мг-екв, 3.79 ммоль) та iPr<sub>2</sub>NEt (490 мг, 5 мг-екв, 3.79 ммоль) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Додають циклопропиламін (6103 мг, 141 мг-екв, 107 ммоль) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Суміш концентрують, потім розбавляють DCM та промивають водою. Органічну фазу збирають, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та

упарюють. Осад очищують колонковою хроматографією (елюент 20 % MeOH в EtOAc), одержуючи цільову сполуку 347 у вигляді жовтої олії (426 мг, 92 % вихід). MS (m/z) = 611.4 (M+H).

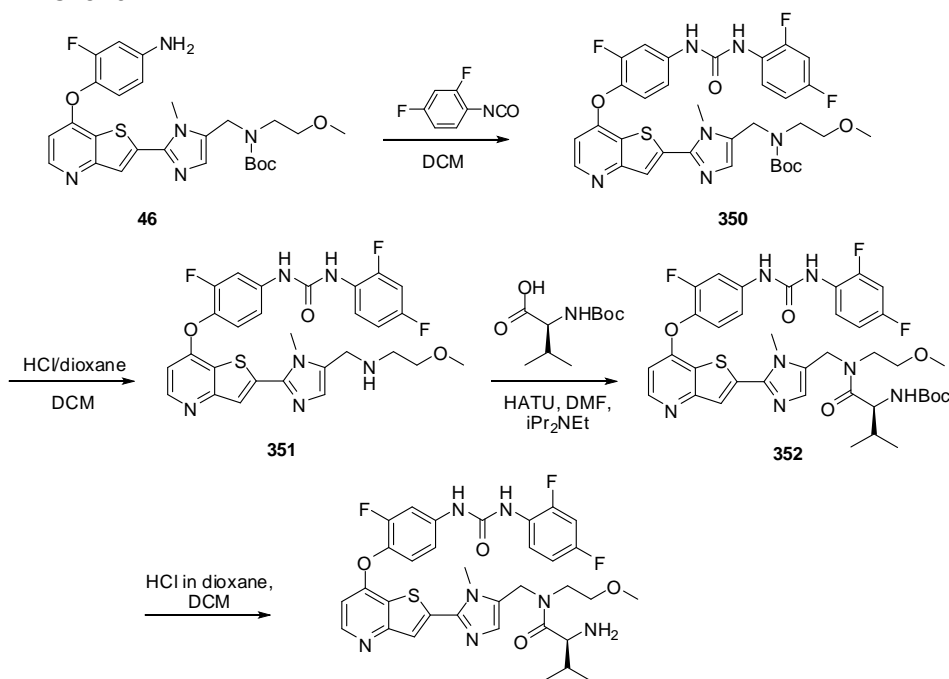
Етап 2: 1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)-тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (348)

До розчину 347 (426 мг, 0.698 ммоль) у DCM (10 мл) додають HCl у діоксані (0.7 мл, 4.01 мг-екв, 2.80 ммоль, 4M у діоксані) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години. Суміш розбавляють водою й додають твердий NaHCO<sub>3</sub>. Реакційну суміш екстрагують EtOAc, потім органічну фазу збирають, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Осад очищують колонковою хроматографією (елюент 25 % MeOH в EtOAc до 50 % MeOH в EtOAc), одержуючи цільову сполуку 348 у вигляді жовтого порошку (211 мг, 59 % вихід). MS (m/z) = 511.4 (M+H).

Етап 3: N-((2-(7-(4-(3-циклопропилауреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-N-(2-метоксietiл)метансульфонамід (349)

До суспензії аміну 348 (61 мг, 0.119 ммоль) у DCM (5 мл) додають метансульфонілхлорид (20.53 мг, 1.5 екв, 0.179 ммоль) та iPr<sub>2</sub>NEt (46.3 мг, 3 мг-екв, 0.358 ммоль) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години. Суміш розбавляють EtOAc, потім промивають насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та розсоллом. Органічну фазу збирають, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Осад очищують колонковою хроматографією (елюент 25 % MeOH в EtOAc), одержуючи цільову сполуку 349 у вигляді жовтавої твердої маси (34 мг, 48 %). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub> DMSO) 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.48 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24 (d, J=5.48 Гц, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.12 (m, 3H), 0.23 (m, 2H), 0.00 (s, 2H).

Схема 27



353: Example 216

#### Приклад 216

Етап 1: трет-бутил (2-(7-(4-(3-(2,4-діфторфеніл)уреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксietiл)карбамат (350)

До розчину аніліну 46 (500 мг, 0.948 ммоль) у DCM (10 мл) додають 2,4-діфтор-1-ізоціанатбензол (441 мг, 3 мг-екв, 2.84 ммоль) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 години. Суміш концентрують та очищують колонковою хроматографією (елюент 10 % MeOH у EtOAc), одержуючи 350 (600 мг, 93 %) у вигляді білої твердої маси. MS (m/z) = 683.7 (M+H)

Етап 2: 1-(2,4-діфторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (351)

До розчину 350 (600 мг, 0.879 ммоль) у DCM (15 мл) додають HCl у діоксані (2 мл, 7.17 мг-екв, 8 ммоль, 4M у діоксані) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години.

Суміш розбавляють водою й додають твердий  $\text{NaHCO}_3$ . Реакційну суміш екстрагують EtOAc, потім органічну фазу збирають, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують. Розтиранням осаду з EtOAc одержують сполуку 351 у вигляді білуватої твердої маси (314 мг, 61 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -DMSO): 10.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=5.48$  Гц, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.68 (d,  $J=5.28$  Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (m, 2H).

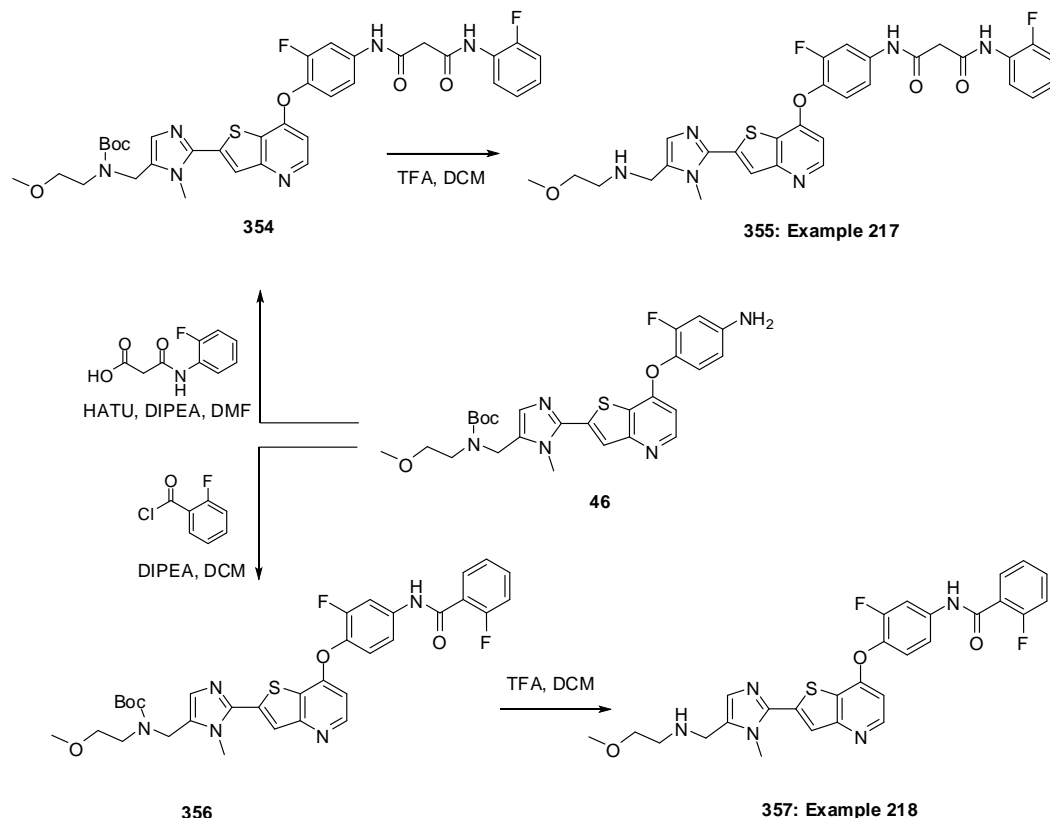
Етап 3: (S)-трет-бутил 1-(((2-(7-(4-(3-(2,4-діфторфеніл)уреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)(2-метоксіетил)амін)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамат (352)

До розчину сполуки 351 (280 мг, 0.481 ммоль) у DMF (10 мл) додають (S)-2-(трет-бутоксікарбоніламін)-3-метилбутанову кислоту (209 мг, 2 мг-екв, 0.961 ммоль),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.252 мл, 3 мг-екв, 0.1.442 ммоль) та HATU (365 мг, 2 мг-екв, 0.961 ммоль) й реакційну суміш перемішують усю ніч. Реакційну суміш розбавляють EtOAc та промивають водою, насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , потім розсолем. Органічну фазу збирають, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують, потім концентрують. Очищення залишку колонковою хроматографією (елюент 20 % MeOH в EtOAc) дає цільову сполуку 352 у вигляді білуватої твердої маси (200 мг, 53 % вихід). MS ( $m/z$ ) = 782.7 (M+H).

Етап 4: (S)-2-амін-N-((2-(7-(4-(3-(2,4-діфторфеніл)уреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)-3-метилбутанамід (353)

До суспензії сполуки 352 (200 мг, 0.256 ммоль) у DCM (10 мл) додають HCl у діоксані (0.7 мл, 10.95 мг-екв, 2.80 ммоль, 4M у діоксані) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години. Суміш розбавляють водою й додають твердий  $\text{NaHCO}_3$ . Реакційну суміш екстрагують EtOAc, потім органічну фазу збирають, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують. Очищення залишку колонковою хроматографією (елюент 30 % MeOH в EtOAc) дає цільову сполуку 353 у вигляді жовтавого порошку (155 мг, 89 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -DMSO) 9.36 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.41 (t,  $J=8.99$  Гц, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.65 (d,  $J=5.09$  Гц, 1H), 4.83 (d,  $J=15.65$  Гц, 1H), 4.48 (d,  $J=15.65$  Гц, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.39-3.295 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 0.81 (m, 6H).

Схема 28



Приклад 217

N1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-yl)тієн[3,2-b]піридин-7-

ілокси)феніл)-N3-(2-фторфеніл)малонамід (355)

Етап 1. трет-бутил (2-(7-(2-фтор-4-(3-(2-фторфеніламін)-3-оксопропанамід)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (354)

До розчину аніліну 46 (300 мг, 0.569 ммоль), кислоти 2 (224 мг, 1.137 ммоль) та DIPEA (0.397 мл, 2.274 ммоль) у DMF (15 мл) додають HATU (540 мг, 1.422 ммоль). Реакційну суміш перемішують 16 годин при кімнатній температурі, потім розподіляють між етилацетатом та водою; органічну фазу збирають, промивають водою, 1M NaOH та розсолем, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) потім фільтрують та концентрують. Осад очищують крізь Biotage (елюент 1-30 % MeOH/EA, колонка Silicycle 12g), одержуючи 354 (230 мг, 0.325 ммоль, 57.2 % вихід) у вигляді бежової твердої маси.

TLC (тонкошарова хроматографія): R<sub>f</sub>=0.35 (елюент 10 % MeOH/EtOAc),

Етап 2. N1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N3-(2-фторфеніл)малонамід (355)

До розчину 354 (230 мг, 0.325 ммоль) у DCM (3 мл) додають TFA (0.5 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч, потім концентрують. Осад розподіляють між EtOAc та насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу збирають, сушать та концентрують. Осад очищують крізь Biotage (0-50 % MeOH/EA; колонка 10g SNAP), одержуючи червонувату масу, яку знов очищують випарювальною колонковою хроматографією (елюент MeOH/EA, 20-25 %), одержуючи жовтувату масу, яку розтирають з етером, одержуючи цільову сполуку 355 (80 мг, 0.132 ммоль, 40.5 % вихід) у вигляді білуватої твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР (dmso) d(ч. на млн.) 1H:10.53(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.47(d, 1H, J=5.5Гц), 7.95(m, 1H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.46(t, 1H, J=8.8Гц), 7.39(d, 1H, J=10.9Гц), 7.15-7.09(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.65(d, 1H, J=5.5Гц), 3.81(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.35(t, 2H, J=5.6Гц), 3.20(s, 3H), 2.64(t, 2H, J=5.6Гц). MS: 607.2 (MH)<sup>+</sup>.

Приклад 218

2-фтор-N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)бензамід (357)

Етап 1. трет-бутил (2-(7-(2-фтор-4-(2-фторбензамід)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (356)

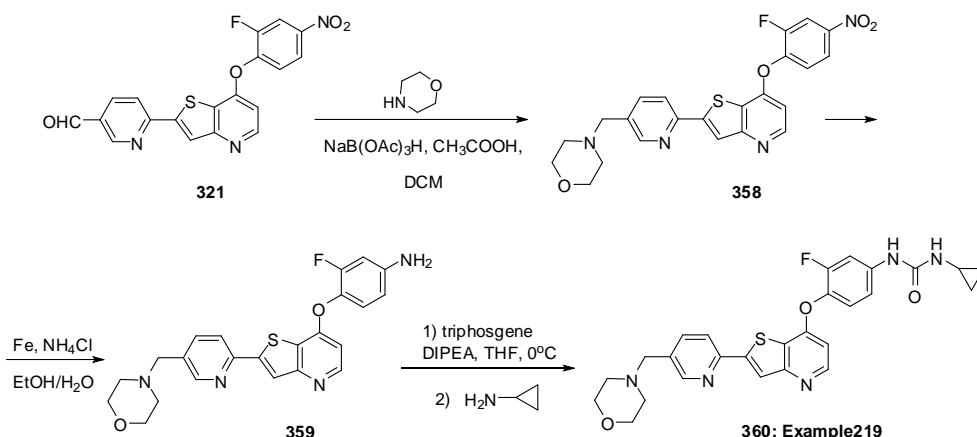
До розчину аніліну 46 (300 мг, 0.569 ммоль) у DCM (10 мл) при 0 °C додають DIPEA (0.199 мл, 1.137 ммоль) та 2-фторбензоїлхлорид (135 мг, 0.853 ммоль) й суспензію перемішують усю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують, осад розподіляють між EtOAc та водою. Органічну фазу збирають, сушать та концентрують. Осад очищують крізь Biotage (елюент EtOAc, колонка 25g Silicycle HR), одержуючи цільову сполуку 356 (400 мг, 0.616 ммоль, кількісний вихід) у вигляді білої твердої маси.

MS: 650(MH)<sup>+</sup>.

Етап 2. 2-фтор-N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)бензамід (357)

Розчин 356 (400 мг, 0.616 ммоль) та TFA (0.047 мл, 0.616 ммоль) у DCM (15 мл) перемішують усю ніч при кімнатній температурі, а потім концентрують. Осад розподіляють між EtOAc та насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Продукт знаходиться в обох фазах. Фази з'єднують та концентрують. Осад екстрагують MeOH, неорганічну тверду фазу відфільтровують. Фільтрат концентрують, осад очищують крізь Biotage (елюент MeOH/EtOAc, 10-50 %, колонка 25g Silicycle). Одержану масу розтирають з сумішшю EtOAc/етеру, одержуючи 358 (40 мг, 0.073 ммоль, 11.82 % вихід) у вигляді білої твердої маси. <sup>1</sup>H ЯМР: (dmso) d(ч. на млн.) 1H:10.77(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=5.5Гц), 7.94-7.91(m, 2H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.49(t, 1H, J=8.8Гц), 7.36-7.30(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.70(d, 1H, J=5.5Гц), 4.13(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.51(t, 2H, J=5.3Гц), 3.26(s, 3H), 3.01(m, 2H). MS: 550 (MH)<sup>+</sup>

Схема 29



## Приклад 219

1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-(морфолінметил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (360)

Етап 1. 4-((6-(7-(2-фтор-4-нітрофенокси)тієн[3,2-б]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)морфолін (358)

До суспензії карбальдегіду 321 (0.5 г, 1.265 ммоль) у DCM (12.65 мл) додають морфолін (0.220 мл, 2.53 ммоль) та оцтову кислоту (0.145 мл, 2.53 ммоль), суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі й додають триацетоксидборогідрид натрію (0.804 г, 3.79 ммоль). Перемішування триває усю ніч. Суміш потім розподіляють між DCM та 1N NaOH. Фази розділяють; органічну фазу збирають, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Осад очищують крізь Biotage (лінійний градієнт 0-20 %, MeOH/EtOAc; колонка 10g SNAP), одержуючи цільову сполуку 358 (341 мг, 0.731 ммоль, 57.8 % вихід) у вигляді бежової твердої маси. MS: 467 (MH) +.

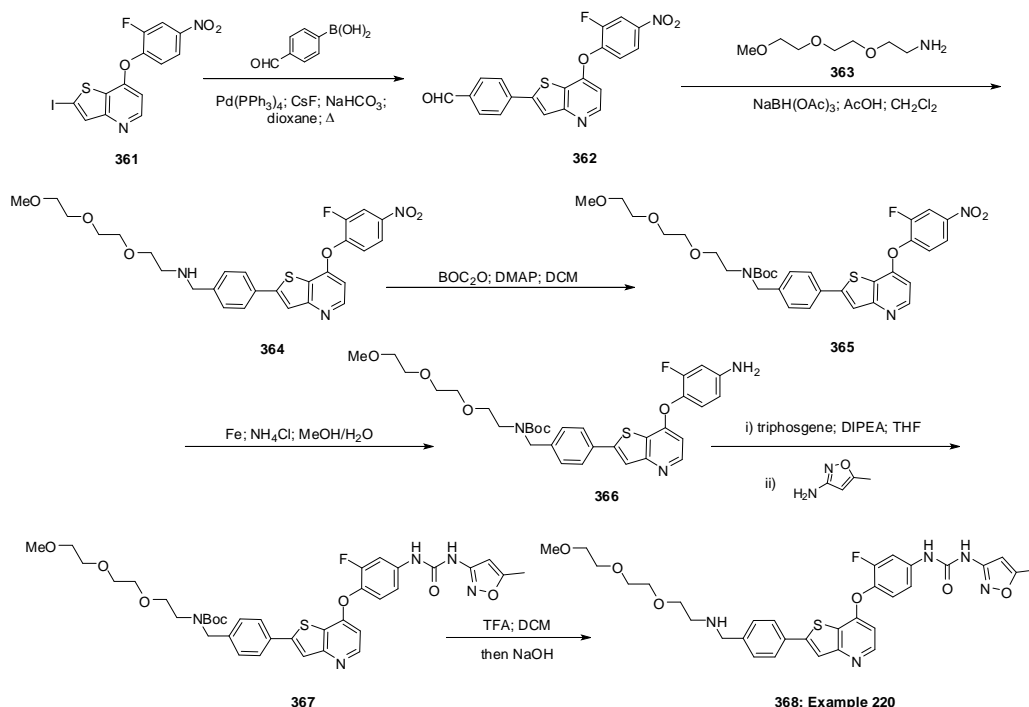
Етап 2. 3-фтор-4-(2-(5-(морфолінметил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)анілін (359)

Суміш нітросполуки 358 (432 мг, 0.926 ммоль), залізного порошку (440 мг, 7.87 ммоль) та хлориду амонію (42.6 мг, 0.796 ммоль) у суміші води (3.00 мл) та етанолу (6 мл) нагрівають до 80 °C 30 хв. Реакційну суміш потім фільтрують гарячою крізь патрон целіту. Фільтрат концентрують, осад очищують крізь Biotage (елюент 0-20 % EtOAc/MeOH, колонка 10g SNAP), одержуючи амін 359 (136 мг, 0.312 ммоль, 33.6 % вихід) у вигляді білої твердої маси. MS: 437 (MH) +.

Етап 3. 1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-(морфолінметил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина (360)

Розчин аніліну 359 (136 мг, 0.312 ммоль) та DIPEA (0.218 мл, 1.246 ммоль) у THF (6 мл) охолоджують до 0 °C, а потім додають трифосген (46.2 мг, 0.156 ммоль) і реакційну суміш перемішують 1 годину при 0 °C, далі додають циклопропиламін (89 мг, 1.558 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі ще 3 години, потім концентрують, розподіляють між водою та етилацетатом. Утворену густу масу виділяють вакуум-фільтрацією, промивають водою та етилацетатом, сушать у вакуумі. Далі її очищують за Гілсоном (елюент 20-95 % MeOH/H<sub>2</sub>O, 1 година), одержуючи цільову сполуку 360 (30 мг, 0.058 ммоль, 18.53 % вихід) у вигляді білої твердої маси. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (с. на млн.) <sup>1</sup>H: H<sub>2</sub>AMP 9.16(s, br, 1H), 8.16(d, 1H, J=1.6 Гц), 8.11(d, 1H, J=5.4 Гц), 7.91(s, 1H), 7.83(d, 1H, J=8.2 Гц), 7.46(dd, 1H, J<sub>1</sub>=2.1 Гц, J<sub>2</sub>=8.2 Гц), 7.34(dd, 1H, J<sub>1</sub>=2.6 Гц, J<sub>2</sub>=13.9 Гц), 6.97-7.45(m, 2H), 6.84-6.81(m, 1H), 6.23(d, 1H, J=4.7 Гц), 3.18(t, 4H), 3.14(s, 2H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.98(m, 4H), 0.23-0.19(m, 2H), 0.02-0.005(m, 2H). MS: 520.4(MH) +.

Схема 30



## Приклад 220

1-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина (368)

Етап 1: 4-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензальдегід (362)

Йодтієнпіридин 361 (US 2006/0287343) (2.10 г, 5.05 ммолів), 4-формилфенілборну кислоту (1.51 г, 10.1 ммолів) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0.29 г, 0.25 ммоль) розчиняють у сухому діоксані (80 мл). Фторид цезію (0.92 г, 6.1 ммолів) та бікарбонат натрію (2.12 г, 25.2 ммолів) розчиняють у воді (5 мл на кожний) та додають до реакційної суміші, яку дегазують потоком  $N_2$ , потім нагрівають до температури флегми 3 години, охолоджують та концентрують. Осад розподіляють між етилацетатом та водою, одержуючи густий осад. Його виділяють вакуум-фільтрацією та промивають водою та етилацетатом, одержуючи 362 (1.92 г, 96 %). LRMS (M+H): 395.2

Етап 2: N N-(4-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил)-2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етанамін (364)

Суспензію 362 (0.90 г, 2.3 ммоль), аміну 363 (0.93 г, 5.7 ммолів) [амін 363 синтезований за методикою одержання амінів 322 (схема 18) та 326 (схема 20)] та оцтової кислоти (0.26 мл, 4.6 ммоль) у діхлорметані (50 мл) перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксіборогідрид натрію (1.45 г, 6.85 ммолів) й суміш перемішують при температурі флегми 16 годин. Додають ще триацетоксіборогідрид натрію (1.5 г) та перемішують наступні 2 години. Реакційну суміш розподіляють між діхлорметаном та 1N HCl. Органічну фазу видаляють. Водну фазу підлужують (pH=13) 3M NaOH та екстрагують діхлорметаном. Органічний екстракт сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержуючи 364 (0.72 г, 58 %) у вигляді жовтої твердої маси. LRMS (M+H): 542.4

Етап 3: трет-бутил 4-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)карбамат (365)

До розчину 364 (0.72 г, 1.3 ммоль) у діхлорметані (100 мл) при кімнатній температурі додають DMAP (0.041 г, 0.33 ммоль) та  $Boc_2O$  (0.58 г, 2.7 ммолів). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години, потім суміш промивають послідовно водою, розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Осад очищують силікагельною хроматографією (елюент EtOAc, потім 1 % MeOH в EtOAc), одержуючи сполуку 365 (0.51 г, 60 % вихід). LRMS (M+H): 642.5

Етап 4: трет-бутил 4-(7-(4-амін-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)карбамат (366).

До розчину 365 (0.49 г, 0.76 ммоль) у MeOH (100 мл) додають залізний пил (0.43 г, 7.6 ммолів) та хлорид амонію (0.12 г, 2.3 ммоль) у воді (5 мл). Одержану суміш нагрівають до температури флегми 4 години, потім охолоджують, фільтрують крізь целіт та концентрують.

Осад розподіляють між діхлорметаном та водою; органічну фазу збирають, промивають розсолон, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Осад очищують силікагельною хроматографією (елюент 2 % MeOH в EtOAc), одержуючи 366 (0.41 г, 88 % вихід). LRMS (M+H): 612.6

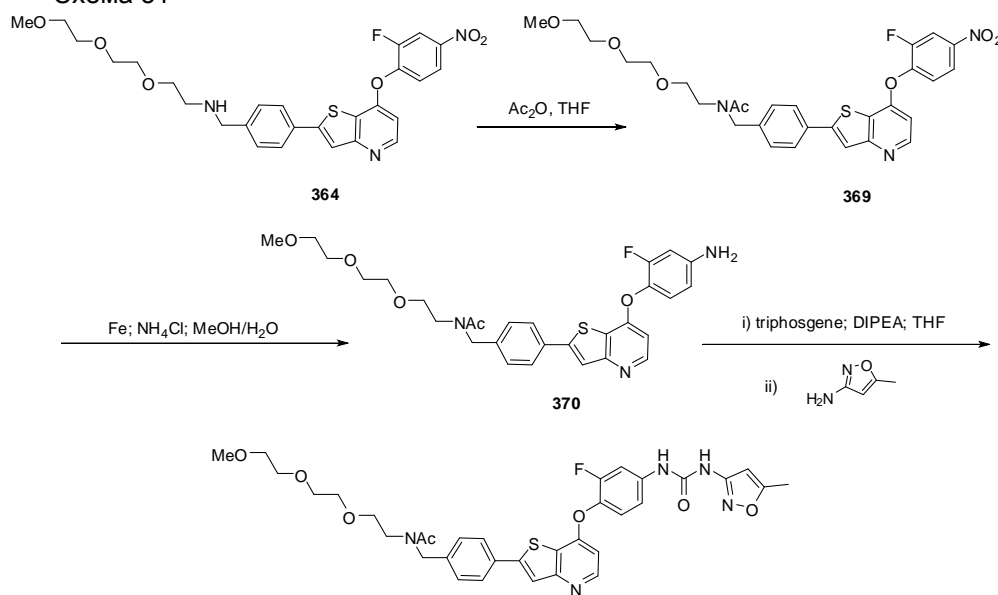
5      Етап 5: трет-бутил 4-(7-(2-фтор-4-(3-(5-метилізоксазол-3-іл)уреїд)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)карбамат (367)

До розчину 366 (0.15 г, 0.25 ммоль) та DIPEA (0.11 мл, 0.080 г, 0.61 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °C додають трифосген (0.029 г, 0.098 ммоль) й одержаний розчин перемішують 1 годину при 0 °C. Додають 3-амін-5-метилізоксазол (0.025 г, 0.25 ммоль), суміш підігрівують до кімнатної температури й перемішують 3 години, потім гасять 1 мл води та концентрують під зниженим тиском. Осад розподіляють між етилацетатом та водою; органічну фазу збирають, промивають розсолон, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Продукт очищують силікагельною хроматографією (елюент 2 % MeOH в EtOAc), одержуючи 367 (0.074 г, 4 % вихід).

15      Етап 7: 1-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина (368)

До розчину 367 (0.074 г, 0.10 ммоль) у діхлорметані (50 мл) додають трифтороцтову кислоту (1.0 мл). Реакційну суміш перемішують 3 години при кімнатній температурі, потім концентрують, а осад розподіляють між діхлорметаном та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу збирають, промивають розсолон, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Осад очищують високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (35-75 % MeOH/H<sub>2</sub>O, Aquasil C<sub>18</sub>, 30 хв) та ліофілізують. Очищений продукт (з вмістом мурашиної кислоти після хроматографії) розподіляють між діхлорметаном та 1M NaOH. Органічну фазу збирають, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують, одержуючи сполуку 368 (0.033 г, 0.052 ммоль, 52 % вихід). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ч. на млн.) <sup>1</sup>H: 9.71 (s, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.48 (d, J=5.5, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.82-7.79 (m, 2H); 7.73 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.46-7.41 (m, 3H); 7.28-7.26 (m, 1H); 6.60 (d, J=5.5, 1H); 6.54 (d, J=0.8, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.51-3.45 (m, 8H); 3.41-3.35 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.63 (t, J=5.7, 2H); 2.35 (d, J=0.6, 3H). LRMS (M+H): 636.5

30      Схema 31



371: Example 221

Приклад 221

35      N-(4-(7-(2-фтор-4-(3-(5-метилізоксазол-3-іл)уреїд)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил)-N-(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)ацетамід (371)

Етап 1: N-(4-(7-(2-фтор-4-нітрофеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил)-N-(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)ацетамід (369)

40      До розчину 364 (0.50 г, 0.92 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50 мл) додають оцтовий ангідрид (1.0 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішують 24 h при кімнатній температурі, потім концентрують. Осад розподіляють між етилацетатом та водою; органічну фазу збирають, промивають насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсолон, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та



концентрують. Осад очищують силікагельною хроматографією (елюент EtOAc), одержуючи 369 (0.36 г, 67 % вихід). LRMS (M+H): 584.4

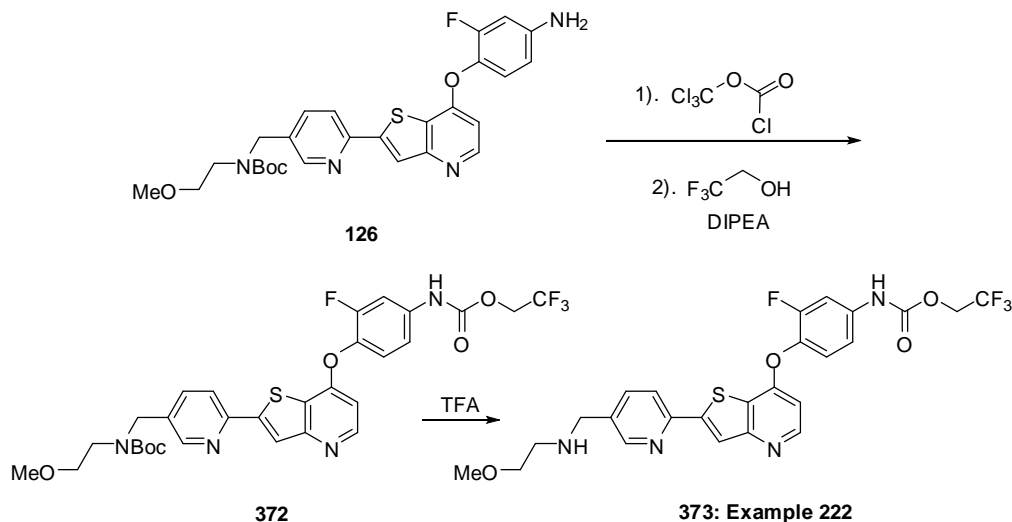
Етап 2: N-(4-(7-(4-амін-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил)-N-(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)ацетамід (370).

До розчину 369 (0.36 г, 0.62 ммоль) у MeOH (100 мл) додають залізний пил (0.68 г, 12 ммоль) та хлорид амонію (0.13 г, 2.5 ммоль) у воді (5 мл). Одержану суміш нагрівають до температури флегми 4 години, потім охолоджують, фільтрують крізь целіт та концентрують. Осад розподіляють між діхлорметаном та водою; органічну фазу збирають, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Продукт очищують силікагельною хроматографією (елюент 2 % MeOH в EtOAc), одержуючи 370 (0.35 г, 100 % вихід). LRMS (M+H): 554.4

Етап 3: N-(4-(7-(2-фтор-4-(3-(5-метилізоксазол-3-іл)уреїд)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)бензил)-N-(2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)етил)ацетамід (371)

До розчину 370 (0.14 г, 0.25 ммоль) та DIPEA (0.11 мл, 0.080 г, 0.61 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °C додають трифосген (0.030 г, 0.10 ммоль) й одержаний розчин перемішують 0.5 години при 0 °C. Додають 3-амін-5-метилізоксазол (0.074 г, 0.76 ммоль), суміш підігрівують до кімнатної температури та перемішують 3 години, потім гасять 1 мл води та концентрують під зниженим тиском. Осад розподіляють між етилацетатом та водою; органічну фазу збирають, промивають розсоллом, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Продукт очищують силікагельною хроматографією (10 % MeOH в EtOAc), а далі вискоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою за Гілсоном (35-65 % ацетонітрil/H<sub>2</sub>O, Aquasil C<sub>18</sub>, 30 хв) та ліофілізують. Осад (з вмістом мурашиної кислоти після хроматографії) розподіляють між діхлорметаном та 1M NaOH. Органічну фазу сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують, одержуючи 371 (65 мг, 38 % вихід) у вигляді 2:1 суміші ротамерів за даними <sup>1</sup>H ЯМР. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ч. на млн.) <sup>1</sup>H: 9.64 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 8.50-8.48 (m, 1H); 8.04 (s, 0.4H); 8.01 (s, 0.6H); 7.89 (d, J=8.2, 0.4H); 7.82 (d, J=8.2, 0.6H); 7.72 (dd, J=12.9, 2.5, 1H); 7.45 (t, J=9.2, 1H); 7.33 (d, J=8.4, 2H); 7.27-7.24 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 6.54 (d, J=0.8, 1H); 4.68 (s, 0.4H); 4.59 (s, 0.6H); 3.52-3.38 (m, 12H); 3.21 (s, 1.8H); 3.20 (s, 1.2H); 2.35 (d, J=0.4, 3H); 2.12 (s, 1.8H); 2.00 (1.2 H). LRMS (M+H): 678.8

Схема 32



Приклад 222

2,2,2-трифторетил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетил)аміно)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)фенілкарбамат (373)

Етап 1. 4-(2-(5-((трет-бутоксікарбоніл(2-метоксіетил)аміно)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл 2,2,2-трифторетилметилкарбамат (372)

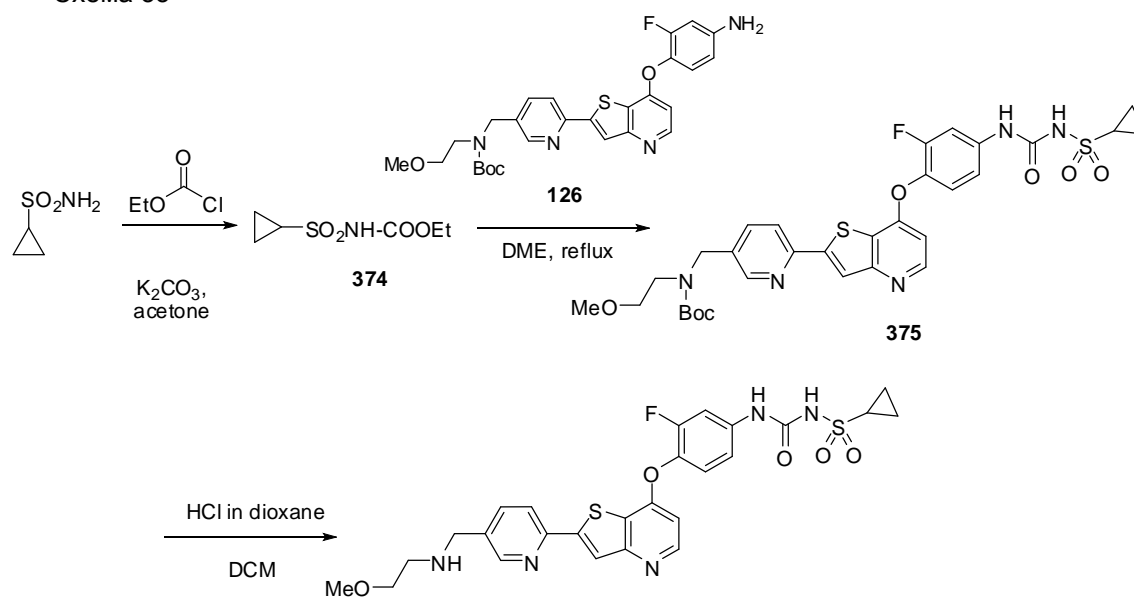
Діфосген (0.017 мл, 0.143 ммоль) додають до розчину аніліну 126 (0.15 г, 0.286 ммоль) у THF (2.86 мл), реакційну суміш енергійно перемішують 2 години. До реакційної суміші додають 2,2,2-трифторетанол (0.042 мл, 0.572 ммоль) та розчин DIPEA (0.100 мл, 0.572 ммоль) у THF (2.86 мл). Реакційну суміш енергійно перемішують усю ніч, розбавляють DCM, промивають насиченим розчином хлориду амонію, сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують досуха. Осад очищують випарювальною хроматографією (Biotage, колонка Snap

10, градієнт: 3 % 10 CV, 3 % до 5 % 2 CV та 5 % 10 CV MeOH у DCM), одержуючи 372 (0.1097 г, 0.169 ммоль, 59.0 % вихід) у вигляді коричневої твердої маси.  $m/z$ : 651.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 2. 2,2,2-трифторетил 3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокс)фенілкарбамат (373)

До суспензії 372 (0.1097 г, 0.169 ммоль) у DCM (1.0 мл) додають TFA (1.0 мл, 12.98 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, осад розчиняють у DCM, промивають 1N розчином NaOH, водою, сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 373 (0.0543 г, 0.097 ммоль, 57.3 % вихід) у вигляді білої твердої маси. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 МГц) 10.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.62 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8.10 Гц, 1H), 7.63 (d, J=9 Гц, 1H), 7.52 (d, J=13.5 Гц, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Гц, 1H), 6.66 (d, J=6.7 Гц, 1H), 4.85 (q, J=9.0 Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.5 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.5 Гц, 2H).  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 551.4.

### Схема 33



376: Example 223

### Приклад 223

N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокс)фенілкарбамат (376)

Етап 1: етилциклопропансульфонілкарбамат (374)

До розчину циклопропансульфонаміду (Li, J. et al; Synlett 2006, 5, 725-728) (800 мг, 6.60 ммоль) в ацетоні (25 мл) додають карбонат калію (2.738 г, 3 мг-екв, 19.81 ммоль) та етилхлорформіат (1.075 г, 1.5 мг-екв, 9.90 ммоль) й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Реакційну суміш виливають у воду та підкислюють (pH 1) концентрованою HCl, потім екстрагують EtOAc. Екстракт збирають, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Очищення залишку колонковою хроматографією (елюент 30 % EtOAc у гексанах) дає 374 у вигляді безбарвної олії (800 мг, 63 %). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO, d<sub>6</sub>) 11.47 (s, 1H), 4.10 (q, J=10.27 Гц, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.24 Гц, 3H), 1.039 (m, 4H).

Етап 2: трет-бутил (6-(7-(4-(3-(циклопропилсульфоніл)уреїд)-2-фторфенокс)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (375)

До розчину аміну 126 (500 мг, 0.953 ммоль) у DME (4 мл) додають карбамат 374 (460 мг, 2.5 мг-екв, 2.383 ммоль) й реакційну суміш нагрівають до 120 °C 1 добу. Суміш охолоджують до температури флегми, розбавляють EtOAc та водою, органічну фазу збирають, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Очищення залишку колонковою хроматографією (елюент EtOAc до 50 % ацетону в EtOAc) дає 375 у вигляді коричневої олії (130 мг, 55 %). MS ( $m/z$ ) = 672.5 (M+H)

Етап 3: N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокс)фенілкарбамат (376)

До розчину 375 (140 мг, 0.208 ммоль) у DCM (5 мл) додають HCl у діоксані (0.5 мл, 2 ммоль,

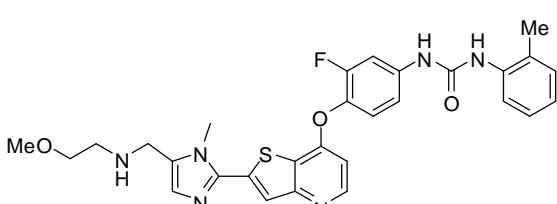
9.6 мг-екв, 4М у діоксані) й реакційну суміш перемішують 4 години. Суміш розбавляють EtOAc, підлужують розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагують EtOAc/ацетоном. Органічну фазу збирають і викидають. Водну фазу концентрують, осад суспендують у суміші DCM та ацетону. Розчинену фазу збирають, сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують, одержуючи 376 у вигляді бежової

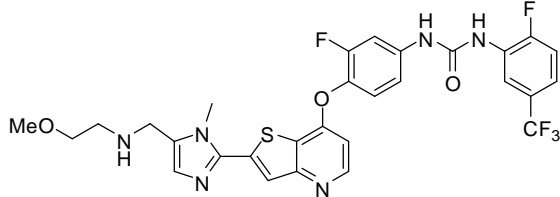
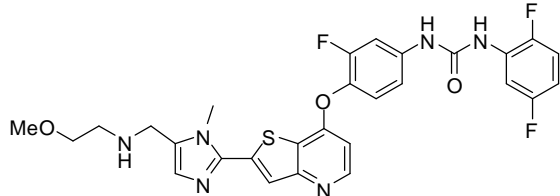
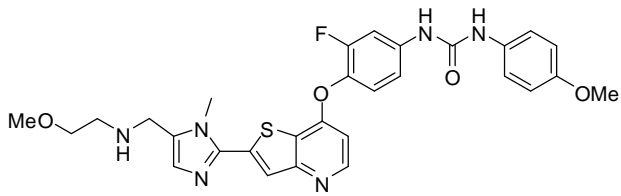
5 твердої маси після подальшого розтирання з  $\text{Et}_2\text{O}$  (вихід 8 мг, 7 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=5.28$ , 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.02$  Гц, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.59 (d,  $J=5.28$  Гц, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 0.65 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 571.64 (експ.) 572.58 (MH)<sup>+</sup>.

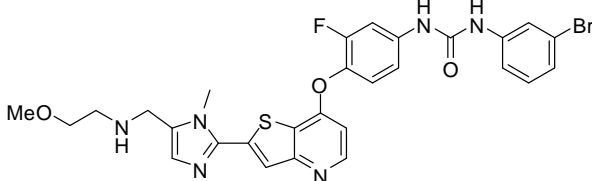
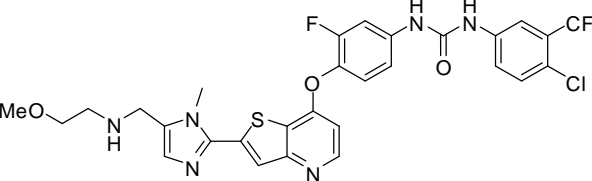
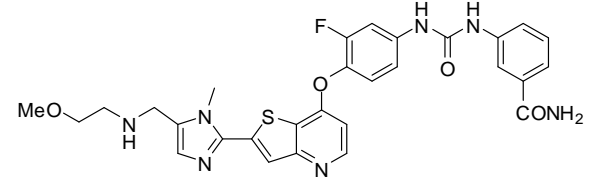
Додаткові сполуки, одержані згідно з винаходом, перелічені у табл.2.

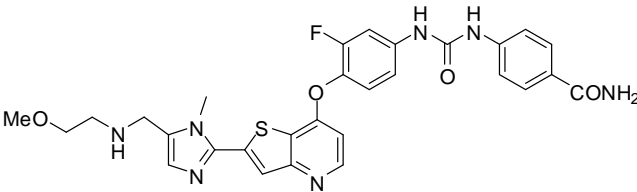
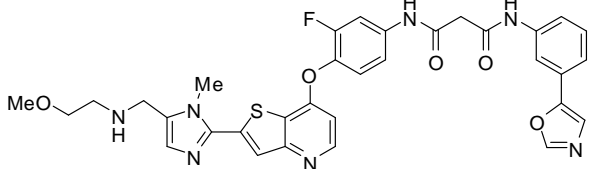
10

Таблиця 2

Спол.	Прик	Структура	Характеристика
377	224	1-(3-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокі)феніл)сечовина	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ (ч. на млн.): 1H:8.50(d, 1H, $J=5.5$ Гц), 7.87(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.74(dd, 1H, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=13.3$ Гц), 7.62(m, 1H), 7.44-7.26(m, 4H), 6.93(s, 1H), 6.66(d, 1H, $J=5.5$ Гц), 3.89(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.38(t, 2H, $J=5.6$ Гц), 3.22(s, 3H), 2.66(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.62(d, 6H, $J=13.3$ Гц). LRMS(ESI): (розрах.) 622.2 (експ.) 623.5 (MH) <sup>+</sup>
378	225	 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокі)феніл)-3-о-толілсечовина	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ (ч. на млн.): 1H: 9.37 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.48$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.64 (d, $J=5.48$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.65 (t, $J=5.48$ Гц, 2H), 2.22 (s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 560.64 (експ.) 561.5 (MH) <sup>+</sup>

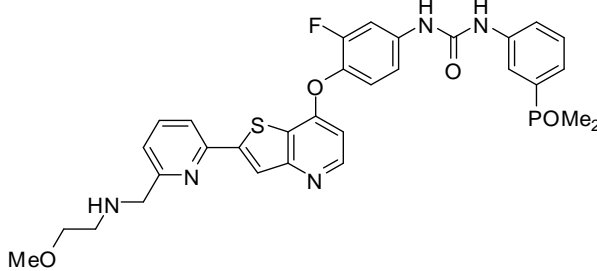
379	226	 <p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.56(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.55(d, 1H, J=7.3Гц), 8.48(d, 1H, J=5.3Гц), 7.85(s, 1H), 7.73(dd, J1=13.1Гц, J2=2.3Гц), 7.50-7.21(m, 3H), 7.22(d, 1H, J=8.8Гц), 6.92(s, 1H), 6.64(d, 1H, J=5.5Гц), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.36(t, 2H, J=5.7Гц), 2.65(t, 2H, J=5.7Гц), 2.02(s, br, 1H). LRMS(ESI): (розрах.) 632.2 (експ.) 633.5 (MH)+
380	227	 <p>1-(2,5-діфторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.55 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.48 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (t, J=5.67 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.64 (t, J=5.67 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 582.60 (експ.) 583.5 (MH)+
381	228	 <p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)-3-(4-метоксіфеніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.96(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.47(d, 1H, J=5.5Гц), 7.85(s, 1H), 7.70(dd, 1H, J1=2.3Гц, J2=13.3Гц), 7.38(t, 1H, J=9.0Гц), 7.33-7.31(m, 2H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.85-6.83(m, 2H), 6.63(d, 1H, J=5.3Гц), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.36(t, 2H, J=5.6Гц), 3.19(s, 3H), 2.65(t, 2H, J=5.5Гц). LRMS(ESI): (розрах.) 576.2 (експ.) 577.5 (MH)+

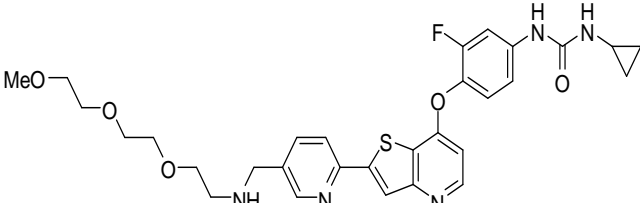
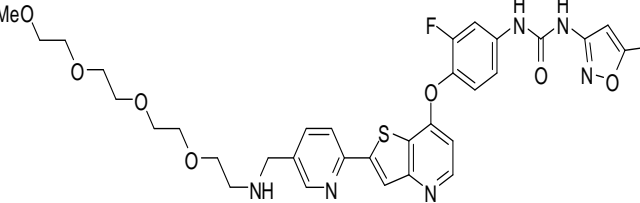
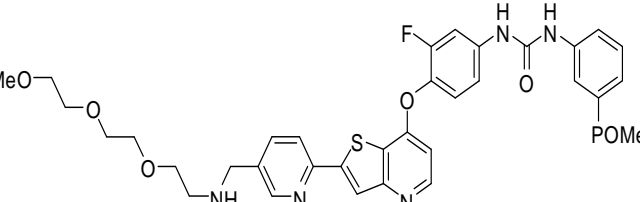
382	229	 <p>1-(3-бромфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.28 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.41 (t, J=8.99 Гц, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (d, J=5.28 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.375 (t, J=5.48 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.69 (t, J=5.48 Гц, 2H) LRMS(ESI): (розрах.) 625.51 (експ.) 625.4/627.4(MH) <sup>+</sup>
383	230	 <p>1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.35 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.48 Гц, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.99 Гц, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J=5.48 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (t, J=5.67 Гц, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.64 (t, J=5.67 Гц, 2H) LRMS(ESI): (розрах.) 649.06 (експ.) 649.5 (M) <sup>+</sup>
384	231	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)феніл)уреїд)бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.16(s, br, 1H), 9.94(s, br, 1H), 8.52(d, 1H, J=5.4Гц), 7.98-7.90(m, 3H), 7.81(dd, 1H, J1=2.5Гц, J2=13.2Гц), 7.67-7.65(m, 1H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.36-7.32(m, 3H), 6.96(s, 1H), 6.69(d, 1H, J=5.4Гц), 3.92(s, 3H), 3.77(s, 2H), 3.40(t, 2H, J=5.4Гц), 3.35(s, 3H), 2.69(t, 2H, J=5.2Гц), 1.81(s, 1H). LRMS(ESI): (розрах.) 589.2 (експ.) 590.5 (MH) <sup>+</sup>

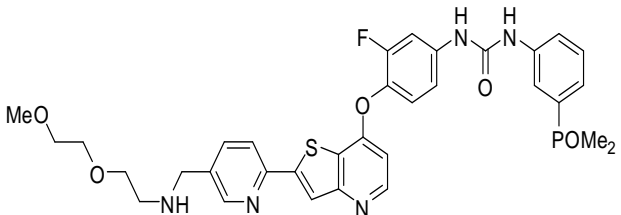
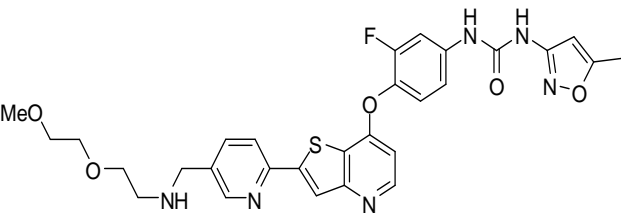
385	232	 <p>4-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)уреїд) бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.16 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.48 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.99 Гц, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, J=5.28 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.36 (t, J=5.67 Гц, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.67 Гц, 2H) LRMS(ESI): (розрах.) 589.64 (експ.) 590.4 (MH)+
386	233	 <p>N1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-N3-(3-(оксазол-5-іл)феніл)малонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.55 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.48 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, J=5.28 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.34 (t, J=6.26 Гц, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.67 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 655.70 (експ.) 656.6 (MH)+

Додаткові сполуки, одержані згідно з винаходом, перелічені у табл.3.

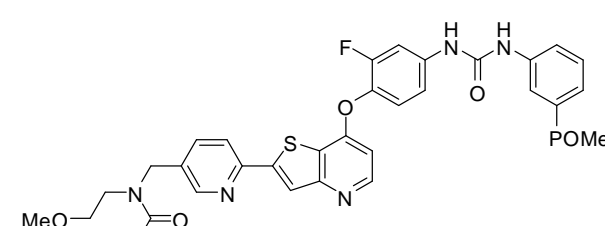
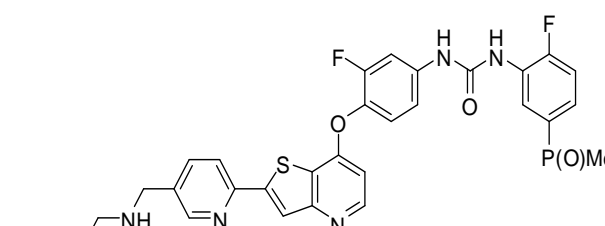
Таблица 3

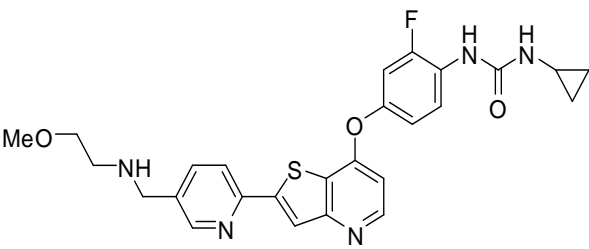
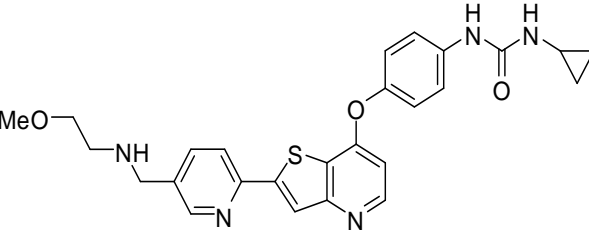
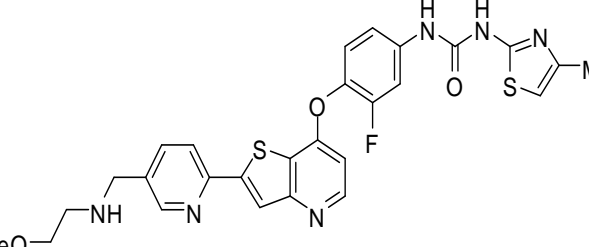
Спол.	Прик	Структура	Характеристика
387	234	 <p>1-(3-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(6-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.5 Гц), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=7.9 Гц), 7.89 (t, 1H, J=7.9 Гц), 7.84 (d, 1H, J=12.7 Гц), 7.74 (dd, 1H, J=2.6 Гц, J=13.3 Гц), 7.62 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J=5.7 Гц), 3.85 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, J=5.5 Гц), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) LRMS(ESI): (розрах.) 619.2 (експ.) 620.4 (MH)+

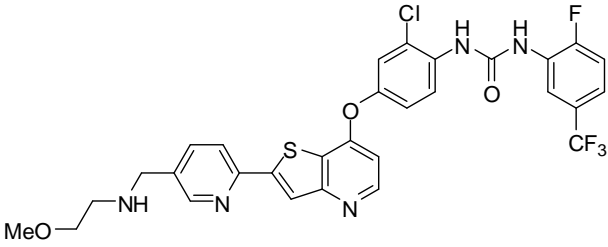
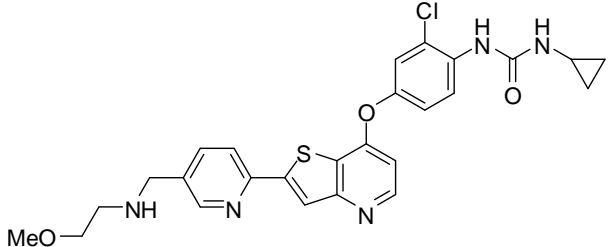
388	235	 <p>1-(4-(2-(5-(5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-циклопропилсечовина</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 8.80 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=8.2, 1H); 6.67 (d, J=2.7, 1H); 6.64 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.56-4.5 (m, 12H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.66 (d, J=5.7, 2H); 2.58-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H).</p> <p>LRMS(ESI): (розрах.) 595.7 (експ.) 596.4 (MH)+</p>
389	236	 <p>1-(4-(2-(5-(5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 9.66 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.90(dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.74 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.47 (t, J=9.0, 1H); 7.30-7.26 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.9, 1H); 6.56 (d, J=0.9, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.52-3.47 (m, 12H); 3.40-3.36 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 2.37 (s, 3H).</p> <p>LRMS(ESI): (розрах.) 680.8 (експ.) 681.6 (MH)+</p>
390	237	 <p>1-(4-(2-(5-(5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(3-(діметилфосфорил)феніл)сечовина</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.77 (dd, J=12.8, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, J=10.8, 7.6 Гц, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 8H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.67 (t, J=5.6 Гц, 2H), 1.64 (d, J=13.2 Гц, 6H).</p> <p>LRMS(ESI): (розрах.) 707.23 (експ.) 708.7 (MH)+</p>

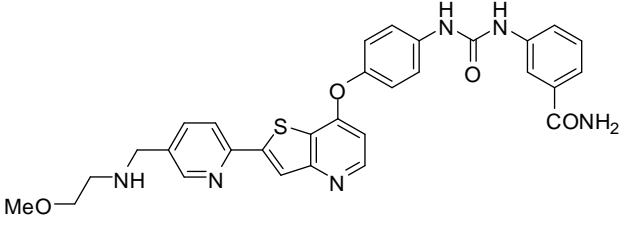
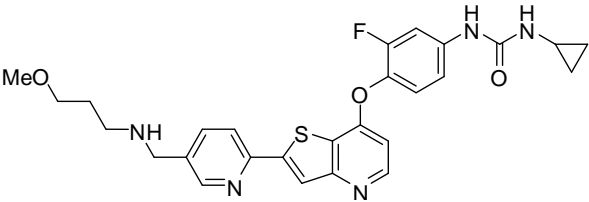
391	238	 <p>1-(3-(діметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетоксі)етиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-<i>b</i>]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.77 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, J=10.8, 7.0 Гц, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 1.2 Гц, 1H), 6.67 (d, J=5.2 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.6 Гц, 2H), 1.64 (d, J=13.2 Гц, 6H). LRMS(ESI): (розрах.) 663.21 (експ.) 664.4 (MH) <sup>+</sup>
392	239	 <p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетоксі)етиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-<i>b</i>]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.64 (s, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.58 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.6 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=13.0, 2.4 Гц, 1H), 7.47 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, J=5.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.53-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 592.19 (експ.) 593.5 (MH) <sup>+</sup>

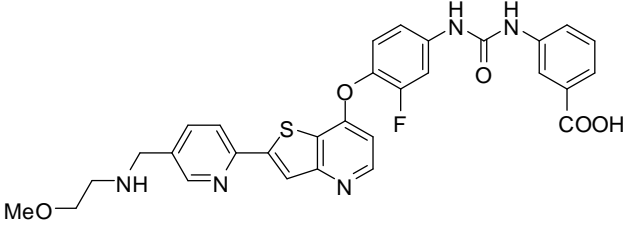
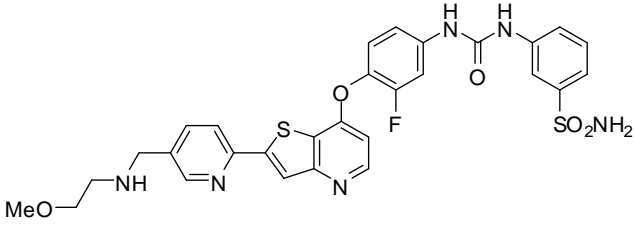


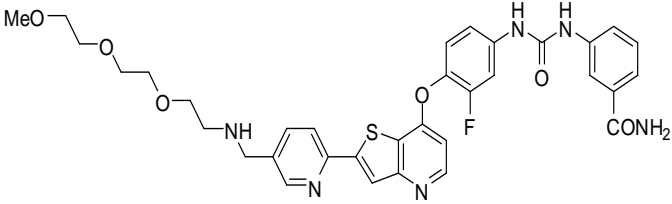
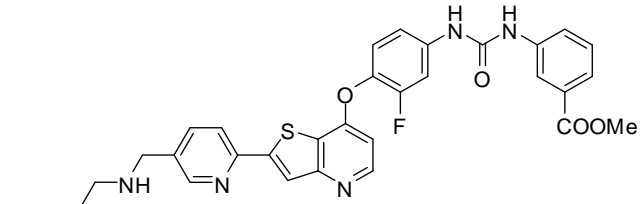
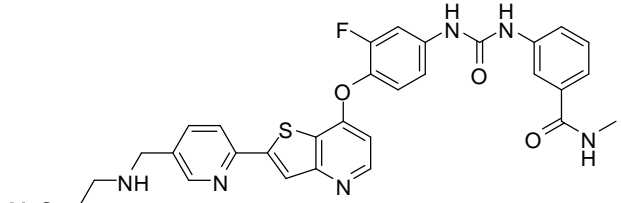
393	240	 <p>N-((6-(7-(4-(3-(3-(діметилфосфорил)феніл)уреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)ацетамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): (суміш ротамерів) 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.38-8.32 (2s, 1H), 8.29 and 8.23 (2d, J=8.0 Гц, 1H), 7.87 (d, J=12.8 Гц, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J=10 Гц, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 7.71 and 4.59 (2s, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.24 and 3.21 (2s, 3H), 2.13 and 2.05 (2s, 3H), 1.64 (d, J=13.6 Гц, 6H). LRMS(ESI): (розрах.) 661.19 (експ.) 662.6 (MH)+
394	241	 <p>1-(5-(діметилфосфорил)-2-фторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (MeOH-d <sub>4</sub> ) δ (ч. на млн.): двох NH сечовин бракує, 8.73 (s, 1H), 8.62 (ddd, J=12.9, 7.7, 1.9 Гц, 1H), 8.49 (d, J=5.3 Гц, 1H), 8.34 (bs, 1H, форміатна сіль), 8.19 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.78 (dd, J=12.9, 2.3 Гц, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.9, 1.4 Гц, 1H), 6.68 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.0 Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (t, J=5.1 Гц, 2H), 1.82 (d, J=13.5 Гц, 6H), одного NH бракує. LRMS(ESI): (розрах.) 637.64 (експ.) 638.5 (MH)+

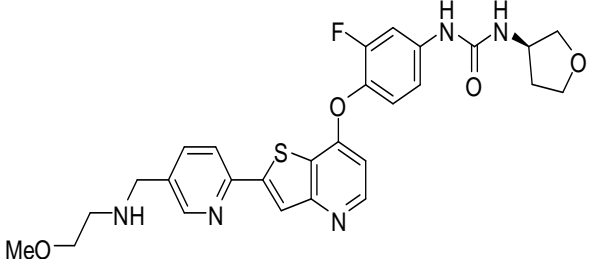
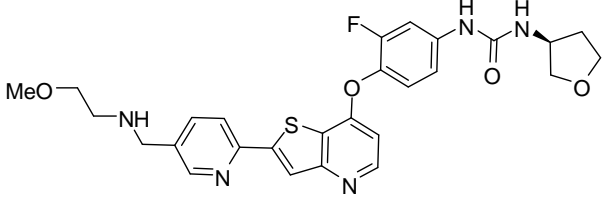
395	242	 <p>1-циклопропил-3-(2-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.56 (s, 1H); 8.52 (d, J=8.5, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.25-8.18 (m, 2H); 7.89 (dd, J=8.0, 2.1, 1H); 7.34 (dd, J=11.7, 2.5, 1H); 7.09 (dd, J=8.8, 1.8, 1H); 6.82 (d, J=2.7, 1H); 6.69 (d, J=5.5, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 2.56 (septet, J=3.3, 1H); 0.67-0.62 (m, 2H); 0.43-0.40 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 507.6 (експ.) 508.4 (MH)+
396	243	 <p>1-циклопропил-3-(4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.59 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.49 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.18 (d, J=9.0 Гц, 2H), 6.61 (d, J=5.6 Гц, 1H), 6.56 (bs, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.26 (bs, 1H), 0.68-0.60 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 489.18 (експ.) 490.5 (MH)+
397	244	 <p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(4-метилтіазол-2-іл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.40 (s, 1H), однієї NH сечовини бракує, 8.58 (bs, 1H), 8.53 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 1.7 Гц, 1H), 7.78 (dd, J=13.0, 2.2 Гц, 1H), 7.47 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.35 (bd, J=10.3, 1H), 6.67 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), одна CH <sub>2</sub> замаскована водою, 3.25 (s, 3H), 2.69 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H), одного NH бракує. LRMS(ESI): (розрах.) 564.65 (експ.) 565.4 (MH)+

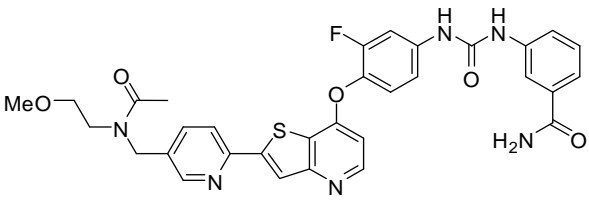
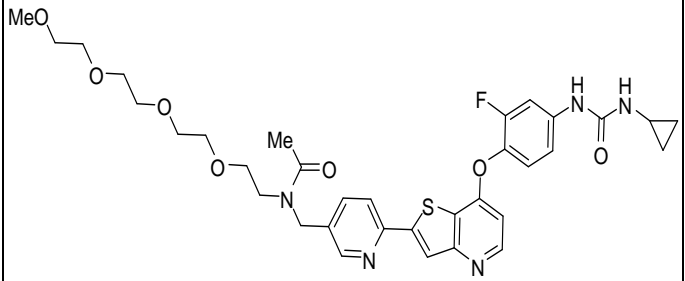
398	245	 <p>1-(2-хлор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.7 (d, J=2.6Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (dd, J=2.1Гц, J=7.3Гц, 1H), 8.56 (d, J=1.9Гц, 1H), 8.54 (d, J=5.4Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.1Гц, 1H), 8.23 (d, J=8.2Гц, 1H), 7.89 (dd, J=2.1Гц, J=8.2Гц, 1H), 7.6 (d, J=2.9Гц, 1H), 7.53 (dd, J=8.5Гц, J=10.6Гц, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.32 (dd, J=2.6Гц, J=9.1Гц, 1H), 6.74 (d, J=5.5Гц, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.8Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.8Гц, 2H) m/z: (M+2)+2 /2 323.7 (100 %), (MH)+ 646.5 (32 %)
399	246	 <p>1-(2-хлор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-циклопропилсечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.56 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.52 (d, J=5.4Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.3Гц, 1H), 8.21 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (dd, J=2.1Гц, J=8.3Гц, 1H), 7.50 (d, J=2.9Гц, 1H), 7.25 (dd, J=2.9Гц, J=9.2Гц, 1H), 7.20 (d, J=2.9Гц, 1H), 6.69 (d, J=5.3Гц, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (t, J=5.8Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.8Гц, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 0.67-0.66 (m, 2H), 0.44-0.42 (m, 2H) m/z: (M+2)+2 /2 262.7 (100 %), 263.5 (42 %); (M+1)+ 524.4 (50 %), 526.4 (20 %)

400	247	 <p>3-(3-(4-(2-(5-((2-метоксиетиамін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7- ілоксі) фенол)уреїдо)бензамід</p>	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.47 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.65 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (t, J=5.6 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 568.19 (експ) 569.5 (MH) <sup>+</sup>
401	248	 <p>1-циклопропил-3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((3-метоксіпропиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.77 (s, 1H); 8.63 (d, J=1.4, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.28 (d, J=8.0, 1H); 7.97 (dd, J=8.2, 2.0, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.3, 1H); 7.38 (t, J=9.2, 1H); 7.20 (d, J=8.6, 1H); 6.65 (d, J=5.3, 1H); 6.60 (d, J=2.4, 1H); 3.94 (s, 2H); 3.38 (t, J=6.3, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.72-2.68 (m, 2H); 2.55 (септет, J=3.1, 1H); 1.74 (квінтет, J=6.9, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.40 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 521.6 (експ.) 522.4 (MH) <sup>+</sup>

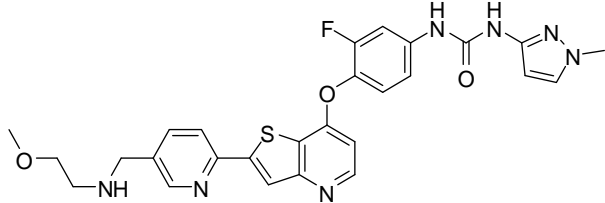
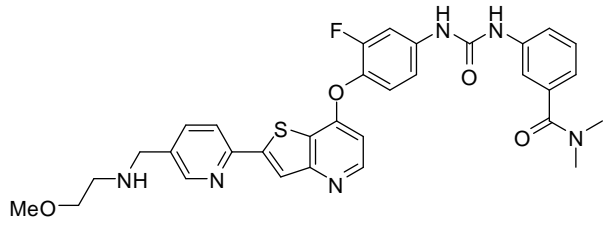
402	249	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)уреїд)бензойна кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.85-9.68 (bs, 1H), 9.68-9.57 (bs, 1H), 8.59 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.80 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.45 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.40 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.68 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.71 (t, J=5.6 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 587.16 (експ.) 588.5 (MH)+
403	250	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)уреїд)бензолсульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.27 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.57 (d, J=1.6, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.2, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 2.0, 1H); 7.77 (dd, J=13.1, 2.3, 1H); 7.58 (d, J=8.0, 1H); 7.52-7.44 (m, 3H); 7.38 (s, 2H); 7.38-7.31 (m, 1H); 6.67 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 2.33 (br s, 1H). LRMS(ESI): (розрах.) 622.7 (експ.) 623.3 (MH)+

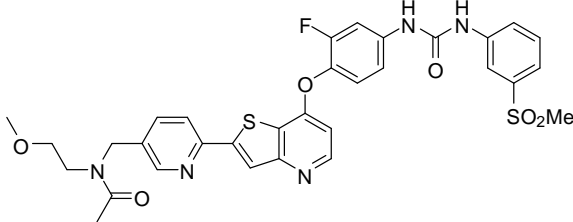
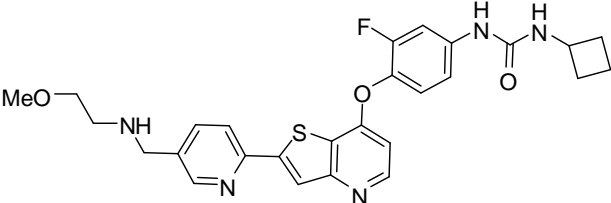
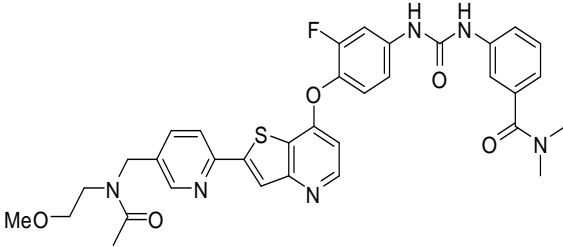
404	251	 <p>3-(3-(4-(2-(5-(5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)уреїд)бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.35 (s, 1H); 9.12 (s, 1H); 8.60 (d, J=1.5, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.25 (d, J=8.0, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.91 (s, 2H); 7.77 (dd, J=13.3, 2.5, 1H); 7.64 (dd, J=8.0, 1.4, 1H); 7.49-7.43 (m, 2H); 7.38-7.33 (m, 2H); 7.29-7.26 (m, 1H); 6.68 (d, J=5.3, 1H); 3.86 (s, 2H); 3.52-3.49 (m, 6H); 3.43-3.40 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.75-2.70 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 674.7 (експ.) 675.5 (MH)+
405	252	 <p>метил 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)уреїд)бензоат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.14 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.90 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60 (dt, J=8.0, 1.2 Гц, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.67 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.32 (bs, 1H). LRMS(ESI): (розрах.) 601.18 (експ.) 602.5 (MH)+
406	253	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)уреїд)-N-метилбензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.9 Гц, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.96-90 (m, 2H), 7.78 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.68 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.45 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 5H). LRMS(ESI): (розрах.) 600.20 (експ.) 601.5 (MH)+

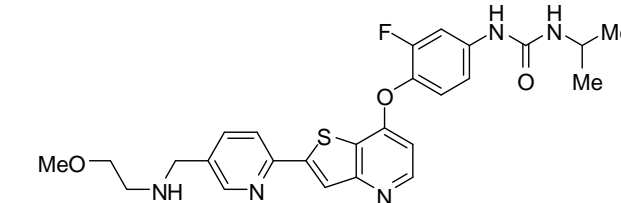
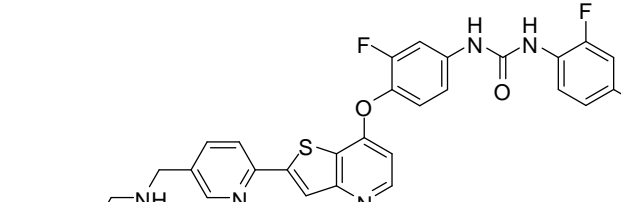
407	254	 <p>(R)-1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.04 (dd, J=8.3, 2.4 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=13.7, 2.4 Гц, 1H), 7.39 (t, J=9.3 Гц, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.55 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.50 (dd, J=8.8, 3.4 Гц, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H) (здогадно сіль моно-TFA)  LRMS(ESI): (розрах.) 537.2 (експ.) 538.3 (MH) <sup>+</sup>
408	255	 <p>(S)-1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)сечовина</p>	(DMSO-d <sub>6</sub> ) d(ч. на млн.) 1H: 8.77 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.4, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.3, 1H); 7.89 (dd, J=8.3, 1.5, 1H); 7.70 (dd, J=13.7, 2.4, 1H); 7.38 (t, J=8.8, 1H); 7.17-7.14 (m, 1H); 6.64 (d, J=5.4, 1H); 6.61 (s, 1H); 4.23-4.21 (m, 1H); 3.82-3.68 (m, 3H); 3.79 (s, 2H); 3.54-3.48 (m, 1H); 3.41 (t, J=5.4, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.66 (t, J=5.4, 2H); 2.16-2.11 (m, 1H); 1.76-1.72 (m, 1H). LRMS(ESI): (розрах.) 537.2 (експ.) 538.4 (MH) <sup>+</sup>

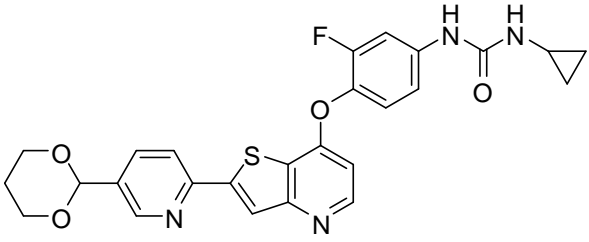
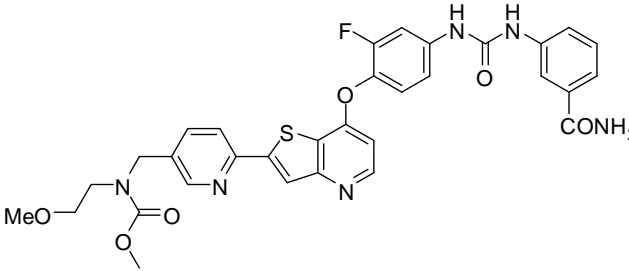
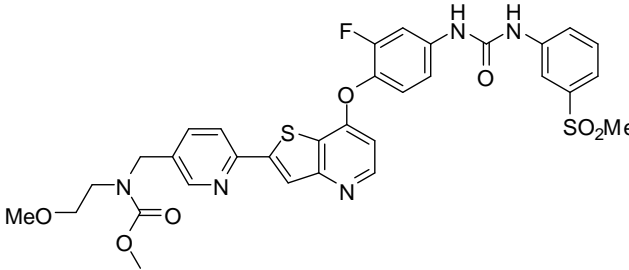
409	256	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамід)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)уреїд)бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60-8.48 (m, 2H), 8.40-8.18 (m, 2H), 7.92 (bs, 2H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.45 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 4.71 та 4.59 (2s, 2H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.24 та 3.21 (2s, 3H), 2.13 та 2.05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 628.67 (експ.) 629.5 (MH)+
410	257	 <p>N-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-б]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)ацетамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.74 (s, 1H); 8.53-8.50 (m, 2H); 8.34 (s, 0.3H), 8.31 (s, 0.7H); 8.27 (d, J=8.3, 0.3H); 8.21 (d, J=8.3, 0.7H); 7.80-7.70 (m, 2H), 7.37 (t, J=8.8, 1H), 7.20 (d, J=8.8, 1H); 6.66-6.63 (m, 2H), 6.59 (s, 1H); 4.75 (s, 0.6H); 4.60 (s, 1.4H); 3.55-3.45 (m, 14H); 3.40 (t, J=4.9, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.56-2.50 (m, 1H); 2.14 (s, 2.2H); 2.06 (s, 0.8H); 0.67-0.64 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H). Суміш ротамерів 7:3 за даними <sup>1</sup> H ЯМР. LRMS(ESI): (розрах.) 681.8 (експ.) 704.5 (MNa)+

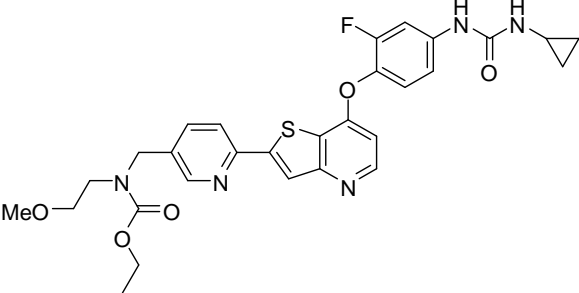
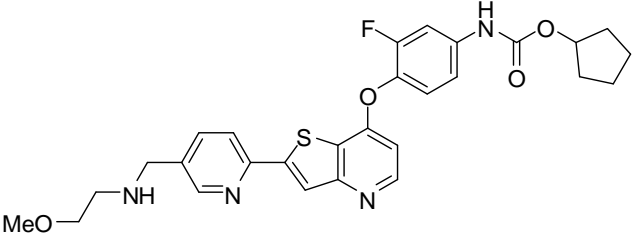
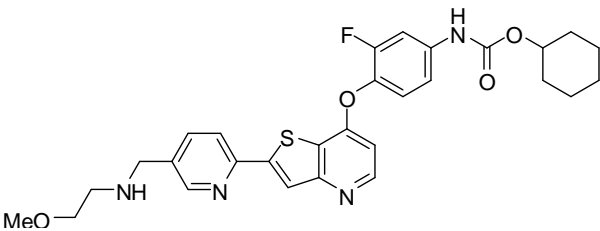


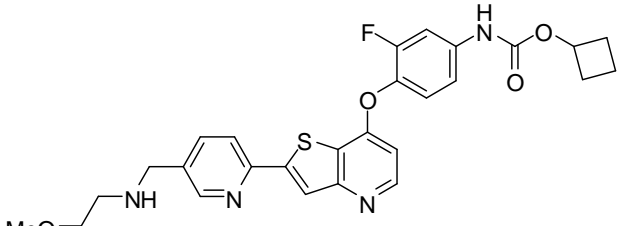
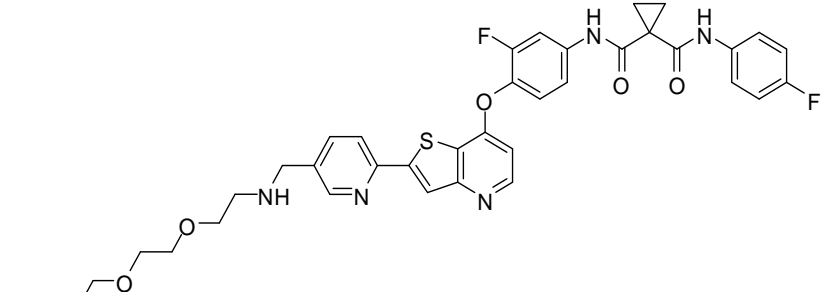
411	258	 <p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)-3-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.32 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.4 Гц, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.78 (dd, J=13.3, 2.5 Гц, 1H), 7.55 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.44 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.66 (dd, J=5.5, 0.8 Гц, 1H), 6.23 (d, J=2.2, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.7 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 547.6 (експ.) 548.4 (MH)+
412	259	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)феніл)уреїд)-N, N-діметилбензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.8 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.58 (t, J=1.2 Гц, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.28 (dt, J=8.8, 1.2 Гц, 1H), 7.01 (dt, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 6.67 (dd, J=5.6, 0.8 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.6 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 614.21 (експ.) 615.5 (MH)+

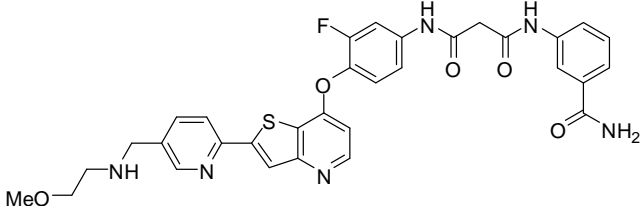
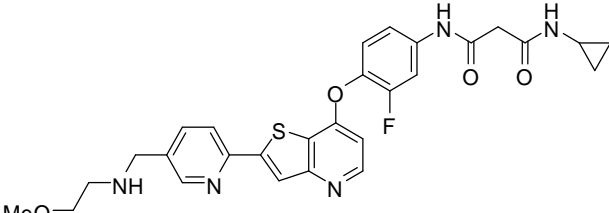
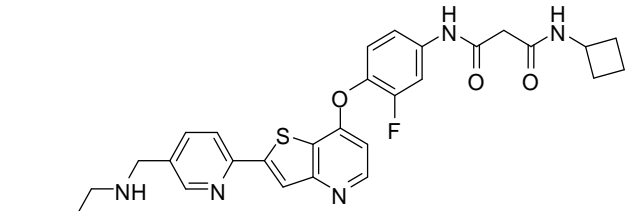
413	260	 <p>N-((6-(7-(2-фтор-4-(3-(3-(метилсульфоніл)феніл)уреїд)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)ацетамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): суміш ротамерів, 9.30 (bs, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.37 та 8.33 (2s, 1H), 8.29 та 8.23 (2d, J=8.2 Гц, 1H), 8.18 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.82-7.67 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.71 та 4.59 (2s, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.13 та 2.05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 663.74 (експ.) 664.4 (MH)+
414	261	 <p>1-циклобутил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.8Гц, 1H), 8.51 (d, J=5.3Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.9Гц, 1H), 7.89 (dd, J=1.9Гц, J=8.2Гц, 1H), 7.68 (dd, J=2.3Гц, J=10.1Гц, 1H), 7.36 (t, J=10.1Гц, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.36 (d, J=5.4Гц, 1H), 6.60 (J=7.8Гц, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.5Гц, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (t, J=5.5Гц, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H) m/z: (M+2)+2 /2 261.7(100 %), (M+1)+ 522.5 (5 %).
415	262	 <p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамід)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)уреїд)-N, N-діметилбензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): (суміш ротамерів) 9.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.38-8.26 (m, 2H), 8.23 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.68 (d, J=5.6 Гц, 1H), 4.71 та 4.59 (2s, 2H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.24 та 3.21 (2s, 3H), 2.98 та 2.93 (2s, 6H), 2.13 та 2.05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 656.22 (експ.) 657.6 (MH)+

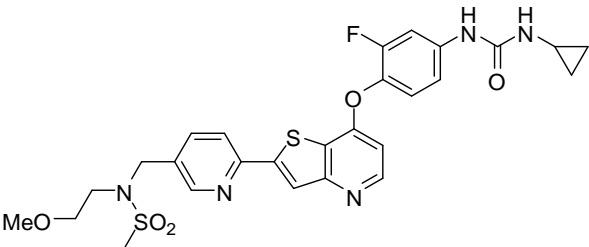
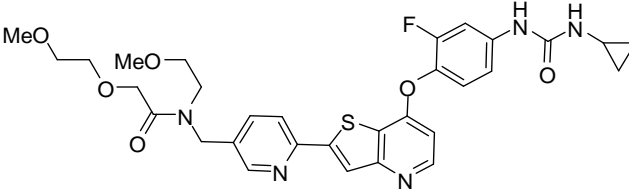
416	263	 <p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-ізопропилсечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.90(s, 1H), 8.55(d, 1H, J=1.6Гц), 8.49(d, 1H, J=5.5), 8.29(s, 1H), 8.20(d, 1H, J=8.0Гц), 7.87(dd, 1H, J1=2.2Гц, J2=8.3Гц), 7.71(dd, 1H, J1=2.3Гц, J2=3.5Гц), 7.34(t, 1H, J=9.0Гц), 7.14-7.11(m, 1H), 6.61(d, 1H, J=5.5Гц), 6.36(d, 1H, J=7.4Гц), 3.76(m, 3H), 3.39(t, 2H, J=5.6Гц), 3.22(s, 3H), 2.62(t, 2H, J=5.7Гц), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 509.2 (експ.) 510.4 (MH)+
417	264	 <p>1-(2,4-діфторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.38(s, 1H), 8.69(d, 1H, J=1.6Гц), 8.62(dd, 1H, J1=0.4Гц, J2=2.3Гц), 8.53(d, 1H, J=5.4Гц), 8.40(s, 1H), 8.35(d, 1H, J=7.8Гц), 8.04-7.99(m, 2H), 7.74(dd, 1H, J1=2.6Гц, J2=13.1Гц), 7.44(t, 1H, J=9.0Гц), 7.35-7.29(m, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.68(dd, 1H, J1=0.8Гц, J2=5.3Гц), 4.22(s, 2H), 3.57(t, 2H, J=5.2Гц), 3.30(s, 3H), 3.12(m, 2H) (згідно сіль моно-TFA) LRMS(ESI): (розрах.) 579.2 (експ.) 580.4 (MH)+

418	265	 <p>1-(4-(2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-циклопропилсечовина</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J=5.7 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (dd, J=8.2, 0.6 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=13.6, 2.4 Гц, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.21 (bd, J=9.6 Гц, 1H), 6.72 (d, J=4.9 Гц, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.99 (td, J=12.1, 2.5 Гц, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 506.55 (експ.) 507.4 (MH)+
419	266	 <p>метил (6-(7-(4-(3-(3-карбамоїлфеніл)уреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.5 Гц, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.92 (t, J=1.9 Гц, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.77 (dd, J=13.3, 2.5 Гц, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.68 (d, J=5.4 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.64 (bs, 3H), 3.44 (bs, 4H), 3.22 (s, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 644.67 (експ.) 645.5(MH)+
420	267	 <p>метил (6-(7-(2-фтор-4-(3-(3-(метилсульфоніл)феніл)уреїд)феноксі)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.28 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.5 Гц, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.18 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.77 (dd, J=13.3, 2.5 Гц, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.55 (tt, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.47 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.68 (d, J=5.3 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.64 (bs, 3H), 3.44 (bs, 4H), 3.22 та 3.21 (2s, 6H). LRMS(ESI): (розрах.) 679.74 (експ.) 680.3

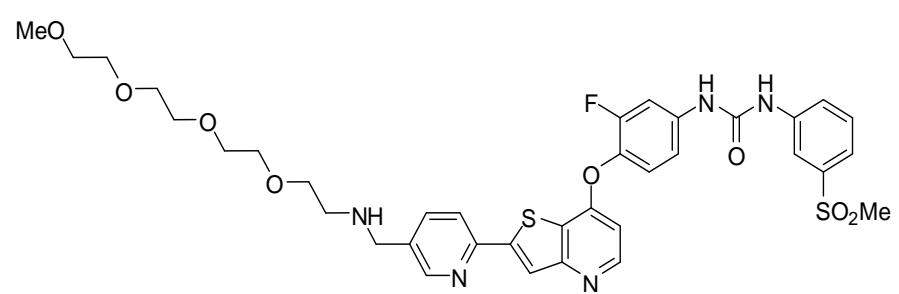
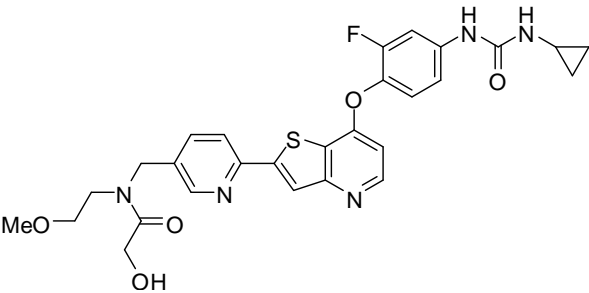
421	268	 <p>етил (6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфеноксі)тієн[3,2-б]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8.0, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.8 Гц, 1H), 7.38 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.26-1.08 (m, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 579.20 (експ.) 580.5 (MH)+
422	269	 <p>циклопентил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)фенілкарбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 9.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.65 (d, J=12.5 Гц, 1H), 7.45 (t, J=9.1 Гц, 1H), 7.34 (d, J=9.1 Гц, 1H), 6.65 (d, J=5.8 Гц, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H) m/z: (M+2)+2 /2 269.2 (100 %), (M+1)+ 537.5 (9 %)
423	270	 <p>циклогексил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)фенілкарбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.3 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 4H), 1.22 (m, 1H) m/z: (M+2)+2 /2 276.2(100 %), (M+1)+ 551.5 (31 %)

424	271	 <p>циклобутил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)фенілкарбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.4Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.2Гц, 1H), 7.62 (d, J=13.0Гц, 1H), 7.44 (t, J=8.7Гц, 1H), 7.32 (d, J=8.7Гц, 1H), 6.63 (d, J=5.4Гц, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (t, J=5.9Гц, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.70 (t, J=5.9Гц, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H) m/z: (M+2)+2 /2 262.2(100 %), (M+1)+ 523.4 (31 %)
425	272	 <p>N-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілокі)-3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дікарбоксамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.39 (s, 1H); 10.00 (s, 1H); 8.55 (d, J=1.6, 1H); 8.50 (d, J=5.3, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.22-8.18 (m, 1H); 7.91-7.86 (m, 2H); 7.64-7.60 (m, 2H); 7.51-7.42 (m, 2H); 7.17-7.11 (m, 2H); 6.63 (s, J=5.5, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.50-3.43 (m, 6H); 3.49 (s, 3H); 3.39-3.37 (m, 2H); 2.66-2.62 (m, 2H); 1.45 (s, 4H). LRMS(ESI): (розрах.) 717.8 (експ.) 718.5 (MH)+

426	273	 <p>N1-(3-карбамоїлфеніл)-N3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)малонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.62 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.71 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (dd, J=12.8, 2.0 Гц, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.51 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=9.2, 2.0 Гц, 1H), 7.40 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.71 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.59 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 2H) (згідно сіль моно-TFA). LRMS(ESI): (розрах.) 628.19 (експ.) 629.5 (MH)+
427	274	 <p>N1-циклопропил-N3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)малонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.11(s, 1H), 8.16(d, 1H, J=1.4Гц), 8.10(d, 1H, J=5.3Гц), 7.91(s, 1H), 7.83-7.81(m, 2H), 7.50-7.44(m, 2H), 7.08(t, 1H, J=9.0Гц), 7.06-7.00(m, 1H), 6.26(d, 1H, J=5.5Гц), 3.37(s, 2H), 3.00(t, 2H, J=5.7Гц), 2.88(s, 3H), 2.81(s, 2H), 2.24(t, 2H, J=4.5Гц), 0.24-0.22(m, 2H), 0.03-0.01(m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 549.1 (експ.) 550.4(MH)+
428	275	 <p>N1-циклобутил-N3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)малонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 10.50(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.52(d, 1H, J=5.4Гц), 8.40(d, 1H, J=7.8Гц), 8.33(s, 1H), 8.24(d, 1H, J=8.2Гц), 7.91-7.68(m, 2H), 7.49(t, 1H, J=9.0Гц), 7.42(d, 1H, J=8.2Гц), 6.67(d, 1H, J=4.9Гц), 4.20(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.41(t, 2H), 3.24(s, 3H), 3.23(s, 2H), 2.65(t, 3H), 2.17(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.64(m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 563.2 (експ.) 564.5(MH)+

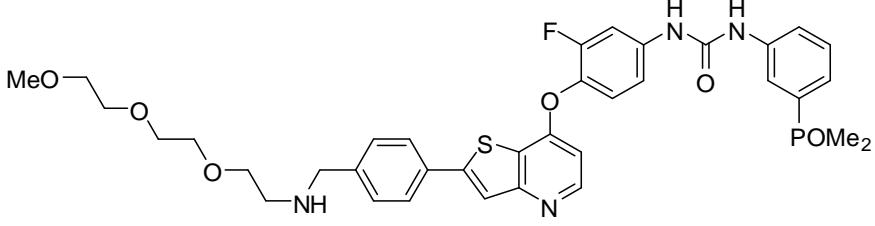
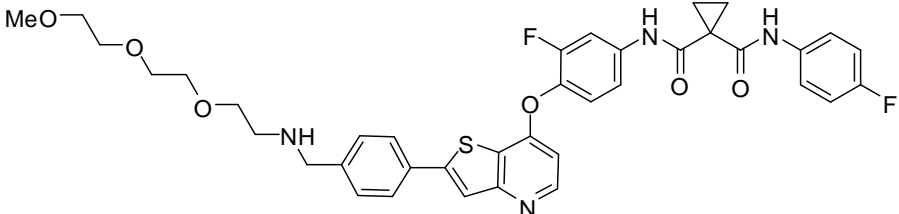
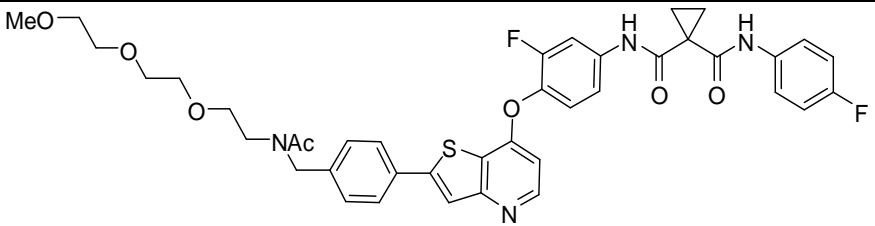
429	276	 <p>N-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-б]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)метансульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Гц, 1H), 7.38 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.65 (dd, J=5.6, 0.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.43 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.38-3.30 (m, 2H, схований під водним піком), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 585.15 (експ.) 586.55 (MH)+
430	277	 <p>N-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-б]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(2-метоксіетоксі)-N-(2-метоксіетил)ацетамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ч. на млн.): 8.76 (s, 1H); 8.54-8.51 (m, 2H); 8.36 (s, 0.3H); 8.32 (s, 0.7H); 8.28 (d, J=8.2, 0.3H); 8.23 (d, J=8.2, 0.7H); 7.84-7.76 (m, 1H); 7.72 (dd, J=13.5, 2.5, 1H); 7.36 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=9.0, 1H); 6.65-6.60 (m, 2H); 4.67 (s, 0.6H); 4.61 (s, 1.4H); 4.31 (s, 1.5H); 4.21 (s, 0.5H); 3.60-3.15 (m, 14H); 2.55 (септет, J=3.5, 1H); 0.68-0.62 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H).(суміш двох ротамерів, приблизно 7:3 за даними ЯМР). LRMS(ESI): (розрах.) 623.2 (експ.) 624.5 (MH)+

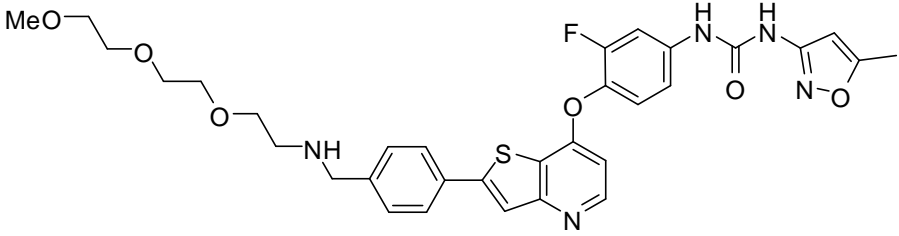


431	278	 <p>1-(4-(2-(5-(5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадецил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(3-(метилсульфоніл)феніл)сечовина</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 9.34 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.4 Гц, 1H), 8.53 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.18 (t, J=1.9 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=13.3, 2.4 Гц, 1H), 7.70 (dt, J=8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.55 (dt, J=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.47 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.67 (dd, J=5.5, 0.8 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 12H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.31 (bs, 1H), 3.21 та 3.208 (2s, 6H), 2.66 (t, J=5.7 Гц, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 753.86 (експ.) 754.7(MH)<sup>+</sup></p>
432	279	 <p>N-((6-(7-(4-(3-циклопропилуреїд)-2-фторфенокси)тієн[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-2-гідроксі-N-(2-метоксіетил)ацетамід</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): (суміш ротамерів), 8.69 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.34 та 8.31 (2s, 1H), 8.27 та 8.22 (2d, J=8.0 Гц, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.71 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.36 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.62 (d, J=4.8 Гц, 1H), 6.56 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.80-4.58 (m, 3H), 4.22 та 4.12 (2d, J=5.6 Гц, 2H), 3.49-3.38 (m, 4H), 3.21 та 3.19 (2s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H). LRMS(ESI): (розрах.) 565.18 (експ.) 566.5 (MH)<sup>+</sup></p>

Додаткові сполуки, одержані згідно з винаходом, наведені у табл.4.

Таблиця 4

Спол.	Прик	Структура та характеристика
433	280	 <p>1-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієн[3,2-в]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-(3-(діметилфосфорил)феніл)сечовина</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 9.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.77 (dd, J=13.2, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.36 (dd, J=11.2, 7.6 Гц, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.62 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 6H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.6 Гц, 2H), 1.64 (d, J=13.2 Гц, 6H). LRMS(ESI): (розрах.) 706.24 (експ.) 354.3 (M+2/2)</p>
34	81	 <p>N-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієн[3,2-в]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дікарбоксамід</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 10.42 (s, 1H); 10.02 (s, 1H); 8.50 (d, J=5.5, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.91 (dd, J=13.1, 2.2, 1H); 7.83 (d, J=8.2, 2H); 7.65-7.62 (m, 2H); 7.53-7.44 (m, 4H); 7.18-7.13 (m, 2H); 6.60 (d, J=5.5, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.52-3.44 (m, 8H); 3.42-3.39 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H); 1.48-1.45 (m, 4H). LRMS(ESI): (розрах.) 716.8 (експ.) 717.6 (MH)+</p>
35	82	 <p>N-(4-(2-(4-(2-ацетил-5,8,11-триокса-2-азадодецил)феніл)тієн[3,2-в]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дікарбоксамід</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 10.42 (s, 1H); 10.02 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 0.4H); 8.50 (d, J=5.5, 0.6H); 8.06 (s, 0.4H); 8.04 (s, 0.6H); 7.94-7.82 (m, 3H); 7.66-7.62 (m, 2H); 7.54-7.44 (m, 2H); 7.35 (d, J=8.2, 2H); 7.18-7.13 (m, 2H); 6.62-6.59 (m, 1H); 4.70 (s, 0.7H); 4.60 (s, 1.3H); 3.55-3.40 (m, 12H); 3.23 (s, 3H); 2.13 (s, 2.1H); 2.03 (s, 0.9H); 1.46 (s, 4H). LRMS(ESI): (розрах.) 758.8 (експ.) 391.2 (M+H+Na/2)+</p>

36	4 83	2	 <p>1-(4-(2-(4-(5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ч. на млн.): 9.71 (s, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.48 (d, J=5.5, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.82-7.79 (m, 2H); 7.73 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.46-7.41 (m, 3H); 7.28-7.26 (m, 1H); 6.60 (d, J=5.5, 1H); 6.54 (d, J=0.8, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.51-3.45 (m, 8H); 3.41-3.35 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.63 (t, J=5.7, 2H); 2.35 (d, J=0.6, 3H). LRMS(ESI): (розрах.) 635.7 (експ.) 636.5 (MH)<sup>+</sup></p>
----	---------	---	--

Додаткові сполуки, одержані згідно з винаходом, наведені у табл.5.

Таблиця 5

Спол.	При к	Структура та характеристика
437	284	<p>1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина гідрохлорид</p> <p>(DMSO) d(ч. на млн.) 1H: 9.55 (br, 2H), 9.38 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.0 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.23 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.78 (dd, J=13.5, 2.1 Гц, 1H), 7.44 (t, J=9.3 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.82 (br, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.66 (t, J=5.1 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H).</p>
439	286	<p>3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-б]піридин-7-ілоксі)феніл)уреїд)бензамід гідрохлорид</p> <p>(DMSO) d(ч. на млн.) 1H: 9.75 (s, 1H), 9.39 (br, 3H), 8.79 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.67 (d, J=6.0 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.18 (dd, J=8.1, 2.4 Гц, 1H), 7.94 (br, 2H), 7.81 (dd, J=13.5, 2.7 Гц, 1H), 7.65 (dd, J=7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 6.89 (d, J=5.7 Гц, 1H), 4.40-4.21 (m, 2H), 3.65 (t, J=5.1 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H).</p>

440	287	<p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-(3-(метилсульфоніл)феніл)сечовина гідрохлорид</p> <p>(DMSO) d(ч. на млн.) 1H: 9.73 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.30 (br, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.7 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 7.80 (dd, J=13.5, 2.7 Гц, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.84 (d, J=5.7 Гц, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.64 (t, J=5.1 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H).</p>
441	288	<p>1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламін)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)-3-ізопропилсечовина</p> <p>(DMSO) d(ч. на млн.) 1H: 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.7 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, J=2.4, 13.8 Гц, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.17 (d, J=7.8 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (t, 5.4 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.70 (t, J=5.4 Гц, 2H), 1.11 (d, J=6.6 Гц, 6H).</p>
442	289	<p>1-циклопропил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-(2-метоксietоксі)етиламіно)метил)піридин-2-іл)тієн[3,2-b]піридин-7-ілоксі)феніл)сечовина</p> <p>(DMSO) d(ч. на млн.) 1H: 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.52 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=13.5, 2.1, 1H), 7.38 (t, J=8.7 Гц, 1H), 7.22 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (d, J=5.7 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.54-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.7 Гц, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H).</p>

#### Фармацевтичні композиції

У деяких варіантах винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять сполуку згідно з винаходом та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розбавник. Композиції згідно з винаходом можна одержувати будь-яким способом, відомим фахівцям, й готувати для введення будь-яким шляхом, зокрема, парентеральним, оральним, під'язичним, трансдермальним, топікальним, внутрішньоназальним, внутрішньотрахеальним або внутрішньоректальним. У деяких варіантах сполуки за винаходом вводять внутрішньовенно у стаціонарних умовах. У деяких варіантах передбачений оральний шлях введення.

Характеристики носія, наповнювача або розбавника залежать від шляху введення. У цьому описі термін "фармацевтично прийнятний" означає нетоксичний матеріал, сумісний з біологічною системою – клітиною, культурою клітин, тканиною або організмом, який не заважає ефективній біологічній активності діючої речовини (речовин). Отже, композиції згідно з винаходом можуть містити, поряд з інгібітором, розбавники, наповнювачі, солі, буферні

речовини, стабілізатори, солюбілізатори та інші матеріали, відомі фахівцям. Приготування фармацевтично прийнятних композицій описано, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

Діючу речовину включають до фармацевтично прийнятного носія, наповнювача або розбавника у кількості, достатній для введення хворому терапевтично ефективної кількості, не завдаючи йому серйозної токсичної шкоди. Ефективне дозування фармацевтично прийнятного похідного розраховують на підставі маси тіла даного хворого. Якщо похідне саме по собі виявляє активність, ефективну дозу визначають, як зазначено вище, виходячи з маси похідного або іншими шляхами, відомими фахівцям.

Інгібування сигналізації рецептора VEGF

У деяких варіантах винахід пропонує спосіб інгібування сигналізації рецептора VEGF у клітині, згідно з яким клітину, в якій бажано інгібувати сигналізацію рецептора VEGF, вводять у контакт з інгібітором сигналізації рецептора VEGF згідно з винаходом. Оскільки сполуки згідно з винаходом інгібують сигналізацію рецептора VEGF, вони придатні для досліджень *in vitro* ролі сигналізації рецепторів VEGF у біологічних процесах.

У деяких варіантах інгібування сигналізації рецептора VEGF спричинює інгібування розростання зачеплених клітин.

Приклади випробувань

Інгібування активності VEGF

Сполуки за винаходом випробують за наступною методикою.

Assay Приклад 1

Випробування рецептора тирозинкінази Assay (рецептора VEGF KDR) *In Vitro*

Це випробування здатності сполук інгібувати ферментну активність рецептора рекомбінантного людського VEGF.

1.6-kb c-ДНК, що відповідає каталітичному домену VEGFR2 (KDR) (код доступу Genbank AF035121, амінокислоти 806-1356) клонують до сайту Pst I вектора pDEST20 Gateway (Invitrogen) для одержання GST-міченої версії цього ферменту. З цього конструкту генерують рекомбінантний бакуловірус за допомогою системи Bac-to-Bac™ згідно з інструкцією виробника (Invitrogen).

Одержують експресію протеїну GT-VEGFR2806-1356 у клітинах Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) шляхом інфікування конструктом рекомбінантного бакуловірусу. А саме, клітини Sf9, вирощені у суспензії та підтримувані у безсироватковому середовищі (Sf900 II, доповненому гентаміцином) при щільності біля  $2 \times 10^6$  клітин/мл, інфікують зазначеним вірусом при множинності зараження (MOI) 0.1 протягом 72 годин при 27° C з перемішуванням в обертальному шейкері при 120 об/хв. Заражені клітини відокремлюють на центрифугу при 398 g протягом 15 хв. Дебрис заморожують при -80° C аж до очистки.

Усі етапи екстрагування та очищення клітин виконують при 4° C. Заморожений дебрис Sf9, інфікований рекомбінантним бакуловірусом GST-VEGFR2806-1356, розморожують та обережно суспендують у буфері А (PBS – забуферений фосфатами фізрозчин, pH 7.3, доповнений 1мкг/мл пепстатину, 2 мкг/мл апротинину та лейпептину, 50 мкг/мл PMSF, 50 мкг/мл TLCK та 10 мкМ E64 та 0.5 мМ DTT - дітіотреїтолу), використовуючи 3 мл буферу на грам клітин. Суспензію гомогенізують у гомогенізаторі Даунса й додають до гомогенату 1 % Triton X-100, після чого гомогенат центрифугують при 22500 g 30 хв при 4° C. Супернатант (клітинний екстракт) слугує вихідним матеріалом для очищення GST-VEGFR2806-1356.

Супернатант завантажують до GST-агарової колонки (Sigma), врівноваженої PBS з pH 7.3. Після промивки 4 обсягами колонки (CV) PBS pH 7.3+1 % Triton X-100 та промивки 4 CV буферу В (50 мМ Tris pH 8.0, 20 % гліцерину та 100 мМ NaCl), зв'язані протеїни поступово елюють 5 CV буферу В, доповненого 5 мМ DTT та 15 мМ глутатіону. Збагачені GST-VEGFR2806-1356 фракції після цього етапу хроматографії зливають разом, виходячи з УФ слідів, тобто це фракції з високою оптичною щільністю 280. Концентрації протеїну GST-VEGFR2806-1356 у кінцевих препаратах становлять біля 0.7 мг/мл з чистотою близько 70 %. З очищених препаратів протеїну GST-VEGFR2806-1356 відбирають проби та заморожують при -80 °C перед використанням у ферментних випробуваннях.

Інгібування VEGFR/KDR вимірюють на аналітичному приладі DELFIATM (Perkin Elmer). Субстрат - полі(Glu4,Tyr) – іммобілізують на 96-дучкові планшети з чорного полістиролу з високою зв'язувальною спроможністю. Вкриті планшети промивають та зберігають при 4 °C. Під час випробувань фермент попередньо інкубують з інгібітором та Mg-АТФ на кризі у поліпропіленових 96-дучкових планшетах, а потім переносять на вкриті планшети. Наступна реакція кінази відбувається при 30 °C 10-30 хв. Концентрації АТФ у тесті дорівнюють 0.6 мкМ для VEGFR/KDR (2X Km). Концентрація ферменту - 5 нМ. Після інкубації реакції кінази гасять

ЕДТО, а планшети промивають. Фосфорильований продукт виявляють інкубацією з міченим європієм антифосфотирозином MoAb. Після промивки планшетів зв'язаний MoAb виявляють за флуоресценцією з часовим розрізненням на апараті Gemini SpectraMax reader (Molecular Devices). Сполуки оцінюють у всьому інтервалі концентрацій та визначають IC<sub>50</sub> (концентрацію

5 сполуки, яка забезпечує інгібування 50 % ферментної активності). Результати наведені у табл. 6. У таблиці "a" позначає інгібувальну дію при концентрації нижче 250 наномолів; "b" – інгібувальну дію при концентрації  $\geq 250$  до  $< 500$  наномолів, "c" - інгібувальну дію при концентрації  $\geq 500$  до  $< 1000$  наномолів, а "d" позначає інгібувальну дію при концентрації  $\geq 1000$  наномолів.

#### 10 Приклад випробування 2

Залежне від VEGF фосфорилування Erk

Клітини та фактор росту: Клітини HUVEC (ендотеліальні клітини пупкової вени людини), закуплені у Cambrex Bio Science Walkersville, Inc, вирощують у культурі згідно з інструкцією постачальника. Повну послідовність кодів VEGF<sub>165</sub> клонують за методикою Gateway Cloning Technology (Invitrogen) для клітин Sf9 з експресією бакуловірусу. VEGF<sub>165</sub> очищують від

15 кондиціонованих середовищ шляхом елюювання з гепаринової колонки HiTrap (GE Healthcare Life Sciences) з градієнтом NaCl, а потім елюювання з хелатувальної колонки HiTrap (GE Healthcare Life Sciences) з імідазольним градієнтом, а далі зберігають у буфері PBS з добавкою 0.1 % BSA (альбуміну бичачої сироватки), після чого фільтрують та стерилізують.

Дослідження клітин: Клітини висівають по 8000 з дучки з 96-дучкового планшету та вирощують 48 годин. Далі клітини вирощують усю ніч у сироватці та середовищі, що не містить фактору росту, й піддають 1.5 години дії розбавлених сполук. Після 15 хв інкубації у середовищі клітини VEGF<sub>165</sub> (150 нг/мл) лізують у крижаному лізісному буфері (50 мМ HEPES з pH 7.4, 150 мМ NaCl, 1.5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 % Triton X-100, 10 % гліцерину) з вмістом 1 мМ 4-(2 амінетил)бензолсульфонілфториду гідрохлориду, 200 мкМ ортованадату натрію, 1 мМ фториду

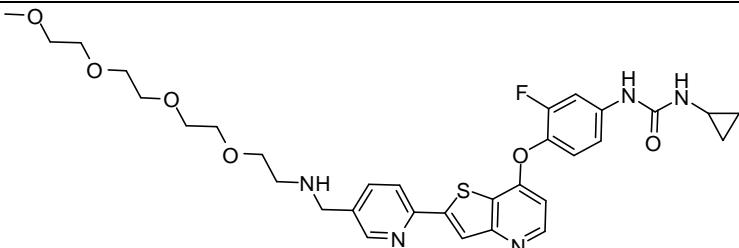
25 натрію, 10 мкг/мл лейпептину, 10 мкг/мл апротинину, 1 мкг/мл пепстатину та 50 мкг/мл Na-p-тозил-L-лізинхлорметилкетону гідрохлориду та піддають вестерн-блотінгу для виявлення антифосфорного ERK1/2 (T202/Y204) (Cell Signaling Technologies).

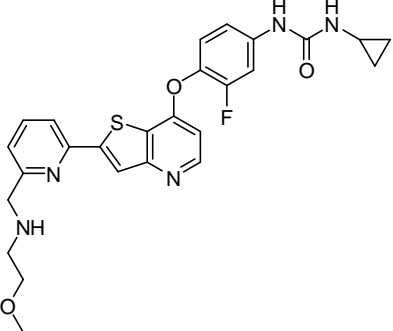
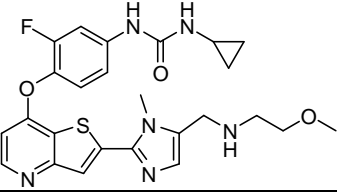
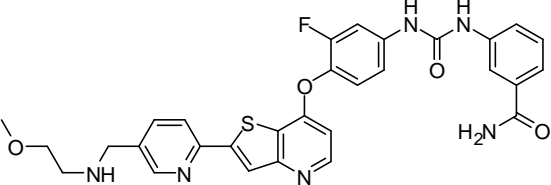
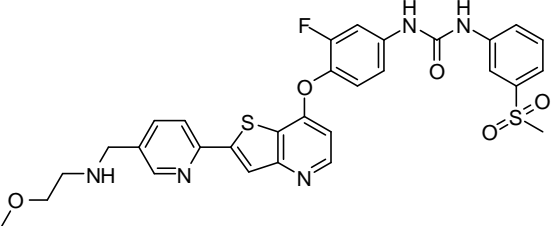
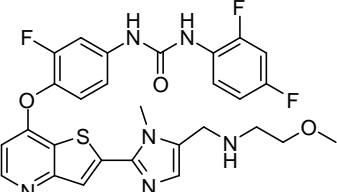
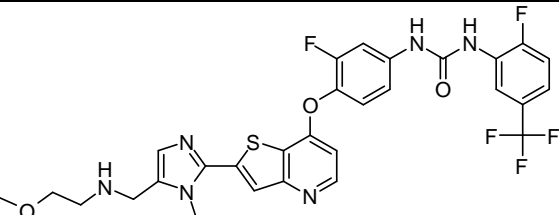
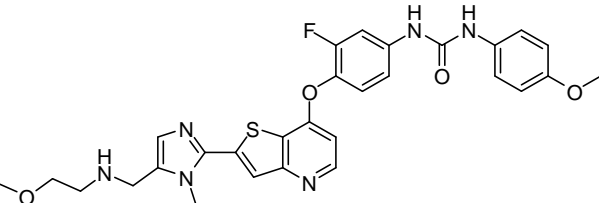
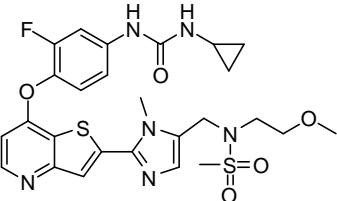
Вестерн-блотінг: Зразки лізатів з поодиноких дучок розділяють на 5-20 % гелях SDS-PAGE та виконують імуноблотінг на мембранах Immobilon з полівінілідендіфториду (Amersham) згідно з інструкцією виробника. Плями промивають трис-буферним фізрозчином з 0.1 % миючого засобу Tween 20 (TBST) та перевіряють на антитіла проти фосфо-Thr202/Tyr204-ERK (Cell signaling technologies). Хемілюмінесценцію (Amersham, ECL plus) виявляють згідно з інструкцією виробника на денситометрі Storm (GE Healthcare; 800 фотоелектронний помножувач,

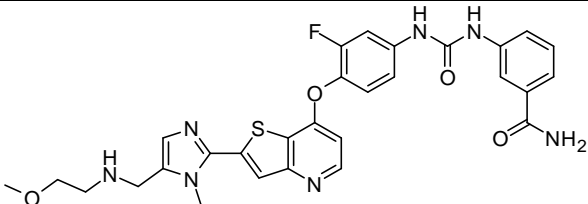
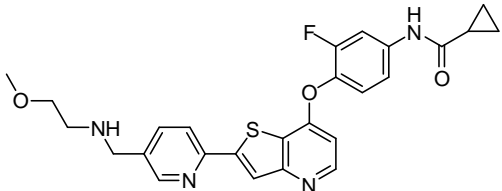
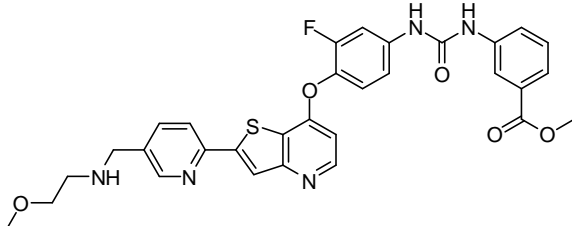
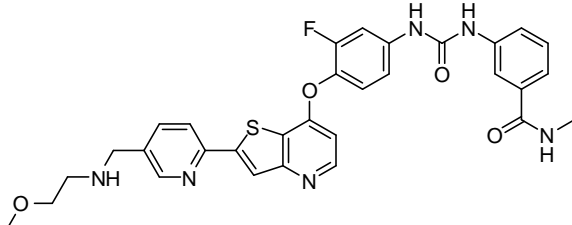
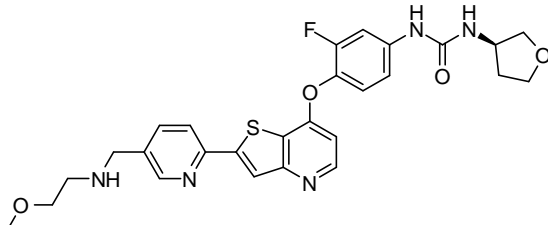
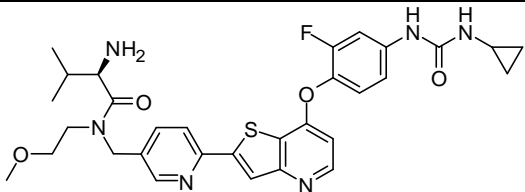
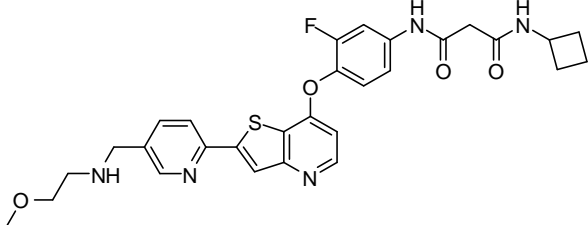
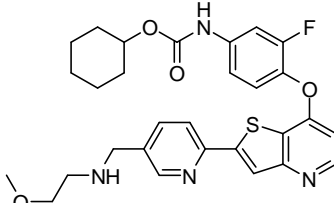
35 розрізнення 100 нм) шляхом відтворення зображення та денситометричного аналізу. З величин, що перевищують інтервал розбавлення, будують криві IC<sub>50</sub> за допомогою 4-параметричної моделі підгонки. Ці криві розраховують за програмним комплексом GraFit 5.0. Результати наведені у табл...6. У таблиці "a" позначає інгібувальну дію при концентрації нижче 250 наномолів; "b" - інгібувальну дію при концентрації  $\geq 250$  до  $< 500$  наномолів, "c" - інгібувальну дію при концентрації  $\geq 500$  до  $< 1000$  наномолів, а "d" позначає інгібувальну дію при концентрації  $\geq 1000$  наномолів.

40

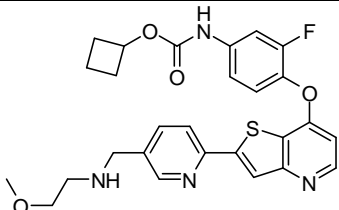
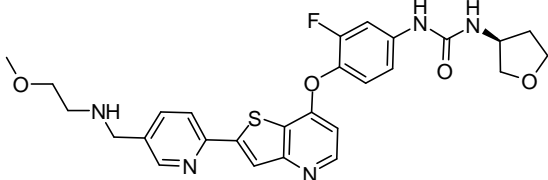
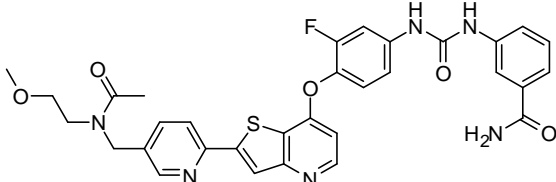
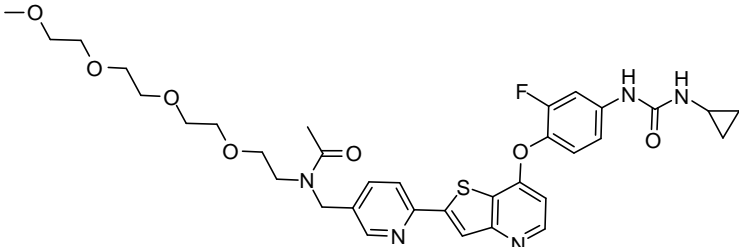
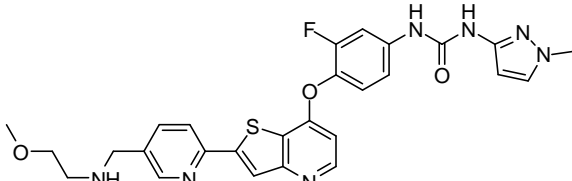
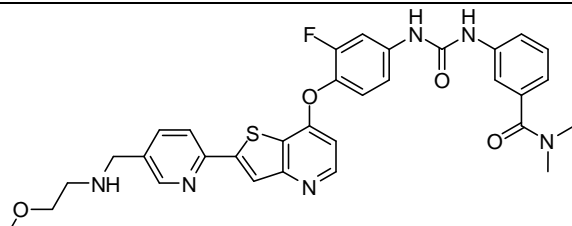
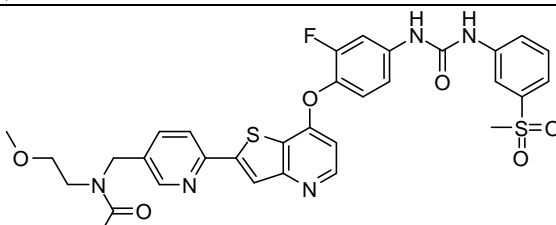
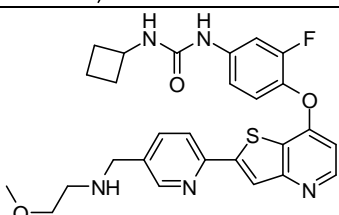
Таблица 6

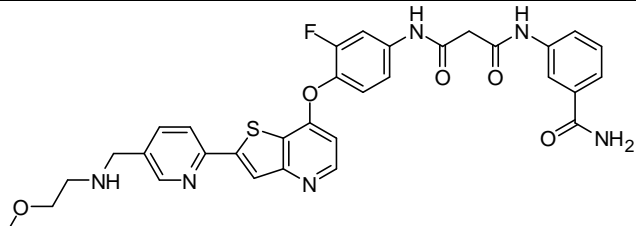
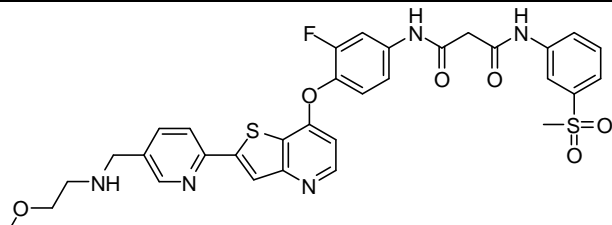
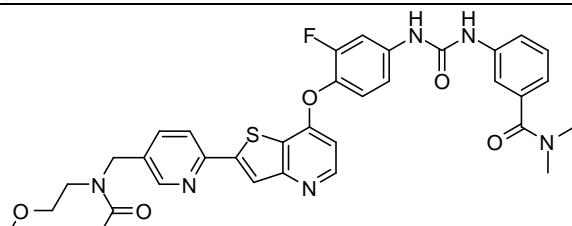
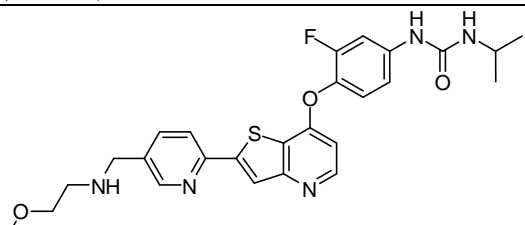
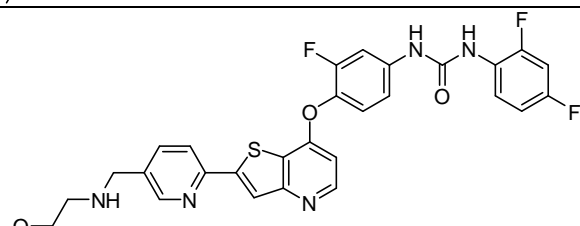
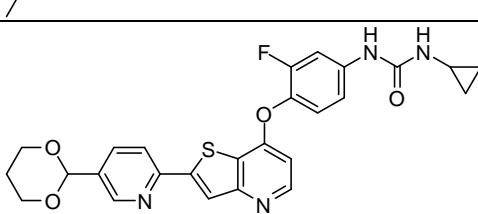
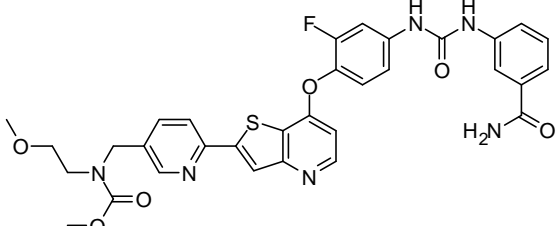
Сполука	VEGFR2 IC <sub>50</sub> (мМ)	Залежне від VEGF фосфорилування Erk IC <sub>50</sub> (мМ)
	a	a

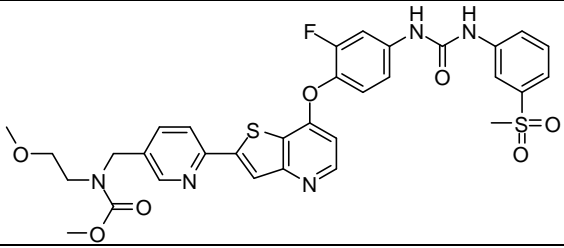
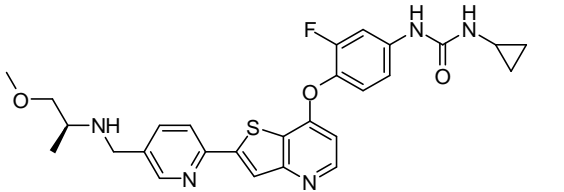
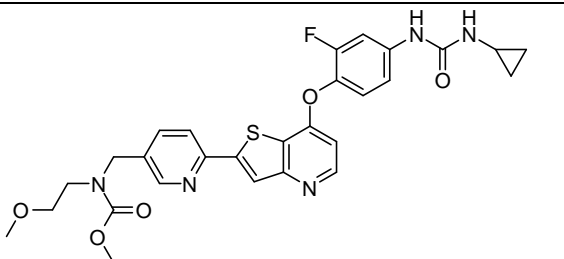
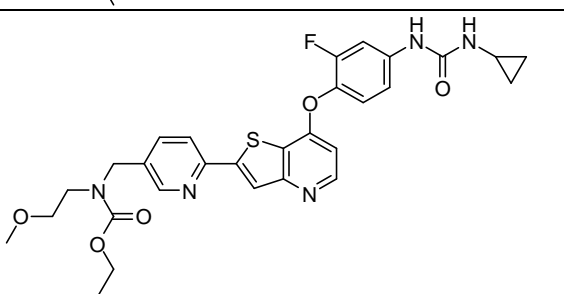
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

	a	a
	b	
	a	
	a	
	d	a
	a	a
	b	a
	d	a



	a	a
	c	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a
	a	a

	b	a
	a	a
	a	a
	c	a
	a	a
	a	a
	a	a

	a	a
	a	a
	a	
	a	a

### Приклад випробування 3

Модель твердого пухлинного захворювання in Vivo

Це випробування вимірює здатність сполук інгібувати рост твердої пухлини.

- 5 Ксенотрансплантати пухлин вводять у бік атимічних самок мишей CD1 (Charles River Inc.) шляхом підшкірної ін'єкції  $1 \times 10^6$  U87, A431 або SKLMS клітин/мишу. Будучи закріплені, пухлини потім послідовно розвиваються у мишах-реципієнтах. Фрагменти пухлин від цих реципієнтів використовують у подальших експериментах з оцінки сполук. Для цих експериментів самкам мишей масою біля 20 г хірургічно вводять під шкіру фрагменти пухлин від мишей-донорів масою ~30 мг. Коли пухлини досягають розміру приблизно  $100 \text{ mm}^3$  (~7-10 днів після імплантації), тварин довільно розділяють на дослідну та контрольну групи. Кожна група складається з 6-8 мишей-носіїв пухлин, кожній з яких вішають бирку на вухо та відслідковують індивідуально протягом експерименту.

- 15 Мишей зважують й пухлини тричі на тиждень вимірюють калібрами, починаючи з 1-го дня. За даними вимірювань вираховують обсяг пухлин за відомою формулою  $(L+W/4)^2 \times 4/3\pi$ . Експеримент припиняють, коли у контрольних тварин пухлини досягають обсягу приблизно  $1500 \text{ mm}^3$ . У цій моделі співвідношення зміни середнього обсягу пухлини для контрольної групи (необробленої або обробленої лише носієм)  $\times 100$  ( $\Delta T / \Delta C$ ) віднімають від 100, одержуючи величину інгібування росту пухлин у процентах (%TGI) для кожної досліджуваної сполуки. Крім обсягу пухлин, відслідковують також масу тіла тварин двічі на тиждень протягом 3 тижнів.

### Приклад випробування 4

Модель хороїдальної неоваскуляризації (CNV) in vivo

- 25 У цьому випробуванні вимірюють здатність сполук інгібувати поширення CNV. CNV є головною причиною сильної втрати зору у хворих на вікову дегенерацію жовтої плями (AMD).

У цих дослідженнях використовують самців щурів Brown-Norway (Japan Clea Co., Ltd.).

Щурів анестезують внутрішньочеревною ін'єкцією пентобарбіталу, а праву зіницю розширюють 0.5 % тропікамідом та 0.5 % фенілефрин гідрохлоридом. Права зіниця одержує 6

лазерних опіків між судинами сітківки за допомогою щілинної лампи зеленого лазерного фотокоагулятора (Nidex Inc., Японія) та ковзального скельця від мікроскопу, причому контактною лінзою слугує Healon™ (AMO Inc). Потужність лазерного імпульсу - 100 або 200 мВт протягом 0.1 сек, діаметр плями 100 мкм. Під час лазерного опіку спостерігається поява бульок,

5 що свідчить про розрив оболонки Бруха, а це є важливе для утворення CNV.

Щурів поділяють на групи, виходячи з маси тіла, за допомогою програми SAS (SAS institute Japan, R8.1) після лазерного опромінювання (день 0). Після того, як тварин анестезують та розширюють їм праві зіниці (як зазначено вище), до правого ока тварин вводять сполуку або носій шляхом ін'єкції (10 мкл/око) дозами по 30 нмолів/око на 3-й день. Сполуки розчиняють або

10 суспендують у CBS, PBS або іншому придатному носії перед ін'єкцією.

На 10-й день тварин анестезують ефіром та впорскують високомолекулярний флуоресцеїнізотіоціанат (FITC)-декстран (SIGMA, молекулярна маса  $2 \times 10^6$ ) до хвостової вени (20 мг/щура). Через 30 хв після ін'єкції FITC-декстрану тварин умертвляють етером або діоксидом вуглецю, очі видаляють та фіксують у нейтральному 10 % буферному розчині формаліну. Після 1 години фіксації одержують плоскі мікропрепарати RPE-судинної оболонки-склери, видаляючи рогівку, кришталік та сітківку з очного яблука. Плоскі мікропрепарати вміщують у 50 % гліцерині на мікроскопний слайд та фотографують дільниці, обпічені лазером, за допомогою флуоресцентного мікроскопа (Nikon Corporation, фільтр збудження: 465-495 нм, фільтр вбирання: 515-555 нм). Площу CNV одержують вимірюванням площі гіперфлуоресценції,

20 яка спостерігається на знімку через пристрій Scion.

Середня площа CNV від 6 опіків розглядається як індивідуальна величина площі CNV, і середню площу CNV для групи, обробленої сполуками, порівнюють з такою площею для групи, що одержувала лише носій. Результати для деяких сполук згідно з винаходом наведені у табл. 7, де вони представлені як проценти інгібування поширення CNV ("А" відповідає інгібуванню

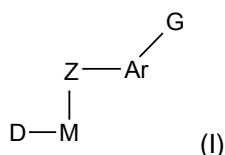
25 60 % або більше, інгібування при "В" становить  $\geq 40$  % до  $< 60$  %).

Таблиця 7

№ сполуки (№ прикладу)	Інгібування поширення CNV
315(202)	А
323(203)	А
324(204)	В
331(205)	В
333(207)	А
335(209)	В
341(212)	А
348(215)	В
349(215)	А
351(216)	В
387(235)	В
390(238)	В
392(240)	В
397(245)	В
403(251)	А
413(261)	А
414(262)	В
419(267)	В
434(282)	А

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятні солі, а також рацемічні та скалемічні суміші, діастереомери та енантіомери, де

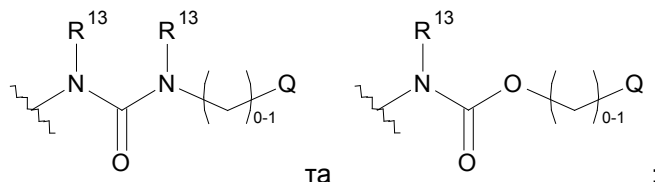
D - вибраний з-поміж ароматичних, гетероароматичних, циклоалкільних або гетероциклічних кільцевих систем, кожна з яких є можливо заміщеною 1-5 незалежно вибраними  $R^{38}$ ;

5 M - є можливо заміщеною комбінованою гетероциклічною групою;

Z -  $-O-$ ;

Ar - 5-7-членна ароматична кільцева система, можливо заміщена 0-4 групами  $R^2$ ; а

G - вибрана з групи, яка складається з



10

та

;

де

кожний  $R^{38}$  незалежно вибраний з-поміж галогену, можливо заміщеного  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C_0$ - $C_6$ алкіл-(можливо заміщеного гетероциклу),

15  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-C(O)(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,

$-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_j]_x(CH_2)_jR^{99}$ ,

$-(CH_2)_iNR^{39}C(O)(CH_2)_jO(CH_2)_jOR^3$ ,

$-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$  та

$-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jCOOH$ ;

20

де

кожний j - ціле число, що незалежно знаходиться у межах від 0 до 4, зокрема 1-2,

n - ціле число у межах від 0 до 6,

x - ціле число у межах 0-6, зокрема 2-3, кожний i незалежно дорівнює 2 або 3, а

утворені  $-(CH_2)_n$  - із зазначених груп  $R^{38}$  є можливо заміщені  $C_1$ - $C_6$ алкілом;

25

$R^{36}$  - H або  $-(CH_2)_nOR^{37}$ ;

n3 - ціле число у межах від 0 до 6;

за умови, що, коли  $R^{36}$  та  $R^{39}$  обидва приєднані до одного атома азоту,  $R^{36}$  та  $R^{39}$  не з'єднані обидва з атомом азоту прямо через атом кисню;

30

кожний  $R^{37}$  незалежно вибраний з-поміж H,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_aO-C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_aO-C_3$ - $C_{10}$ циклоалкілу, де кожний n - ціле число, що незалежно знаходиться у межах від 0 до 6, а - ціле число у межах від 2 до 6, де алкільні та циклоалкільні утворення зазначених груп  $R^{37}$  є можливо заміщені одним або кількома незалежно вибраними замісниками;

35

$R^{39}$  вибраний з-поміж H,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-SO_2-C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)-C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)O-C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)-C_1$ - $C_6$ алкіл- $NR^3R^3$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $O-C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)-C_1$ - $C_6$ алкіл-ОН та  $-C(O)CH[CH(C_1-C_6алкіл)]_2NR^3R^3$  та захисної групи, що захищає вторинні аміногрупи, за умови, що, коли  $R^{36}$  та  $R^{39}$  обидва приєднані до одного атома азоту,  $R^{36}$  та  $R^{39}$  не з'єднані з атомом азоту прямо через атом кисню;

40

$R^{99}$  при кожній появі незалежно являє собою -H,  $-NH_2$  або  $-OR^3$ ;

$R^2$  при кожній появі незалежно вибраний з-поміж -H та галогену;

кожний  $R^3$  незалежно вибраний з-поміж -H та  $R^4$ ;

$R^4$  -  $(C_1-C_6)$ алкіл;

кожний  $R^{13}$  незалежно вибраний з-поміж -H,  $-C(O)NR^3R^3$  та  $C_1$ - $C_6$ алкілу;

Q - три-десятичленна кільцева система, можливо заміщена 0-4 замісниками  $R^{20}$ ;

45

кожний  $R^{20}$  незалежно вибраний з-поміж -H, галогену, тригалометилу,  $-OR^3$ ,  $-S(O)_{0-2}R^3$ ,  $-S(O)_2NR^3R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-C(O)NR^3R^3$ ,  $-(CH_2)_{0-5}$ (гетероарилу),  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6алкілу)_2$ , де n - ціле число у межах від 0 до 6, а гетероарил та  $C_1$ - $C_6$ алкіл є можливо заміщені.

2. Сполука за п. 1, де D - ароматична або гетероароматична кільцева система, кожна з яких заміщена 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

50

3. Сполука за п. 1, де D - 5- або 6-членна гетероароматична кільцева система, кожна з яких заміщена 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

4. Сполука за п. 1, де D - 6-членна ароматична або 6-членна гетероароматична кільцева система, кожна з яких заміщена 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

55

5. Сполука за п. 1, де D - 6-членна ароматична кільцева система, заміщена 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

6. Сполука за п. 1, де D - 6-членна гетероароматична кільцева система, заміщена 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

7. Сполука за п. 1, де D - 5-членна гетероароматична кільцева система, заміщена 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

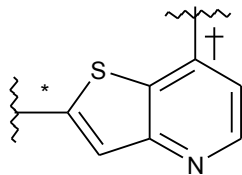
5 8. Сполука за п. 1, де D - феніл, піридил, імідазоліл або тетрагідропіридил, кожний з яких заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ .

9. Сполука за п. 1, де кожний  $R^{38}$  незалежно вибраний з-поміж  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_j[O(CH_2)_k](CH_2)_lR^{99}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  та  $-C_0$ - $C_6$ алкіл-(можливо заміщеного гетероциклу).

10 10. Сполука за п. 1, де  $R^{39}$  вибраний з-поміж H,  $-C(O)-C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)-C_1$ - $C_6$ алкіл- $NH_2$ ,  $-SO_2$ -Me,  $-C(O)(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{1-4}OC_1$ - $C_6$ алкілу та  $-C(O)CH[CH(C_1-C_6алкіл)_2]NR^3R^3$ .

11. Сполука за п. 1, де  $R^{36}$  є -OMe.

12. Сполука за п. 1, де  $R^{99}$  є -OMe.



13. Сполука за п. 1, де M є

15 де

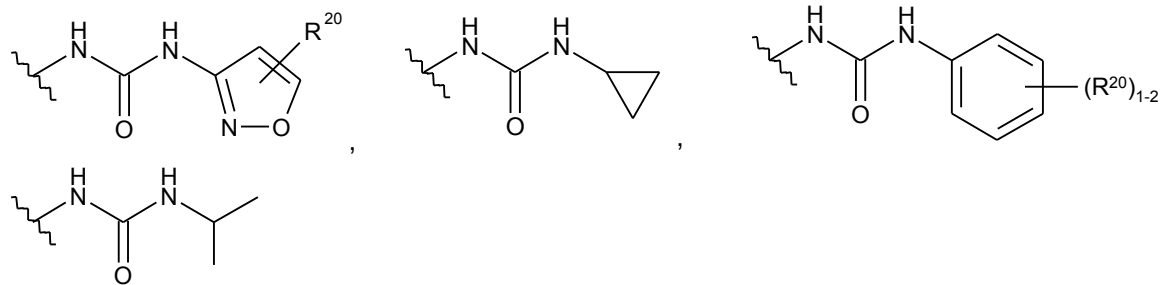
\* представляє точку прикріплення до D, а

† представляє точку прикріплення до Z.

14. Сполука за п. 1, де Ag - феніл.

15. Сполука за п. 1, де G вибраний з-поміж

20



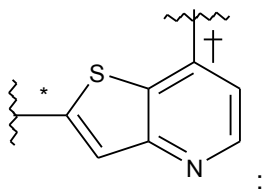
та

16. Сполука за п. 1, де Q вибраний з-поміж фенілу, циклопропілу, ізоксазолілу, циклогексила, тіазолілу, тетрагідрофурану, піразолілу, циклобутилу та цикlopентилу, можливо заміщених 0-2 групами  $R^{20}$ .

25 17. Сполука за п. 1, де кожний  $R^{20}$  незалежно вибраний з-поміж  $-P(=O)(Me)_2$ , метилу, галогену, тригалометилу, метокси,  $-C(O)NH_2$ , гетероарилу,  $-COOH$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-COOMe$ ,  $-C(O)N(H)(Me)$ ,  $-C(O)N(Me)_2$  та  $-SO_2Me$ .

18. Сполука за п. 1, де

30 D - феніл, піридил, імідазоліл або тетрагідропіридил, кожний з яких є заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{38}$ ;



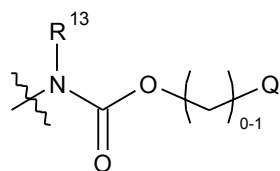
M є

Z є -O-;

Ag - феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , а

G вибраний з групи, яка складається з

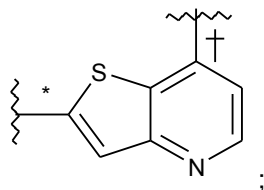
35



де Q є можливо заміщений 0-4 незалежно вибраними групами R<sup>20</sup>.

19. Сполука за п. 1, де

- 5 D - піридил, заміщений  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-C_0-C_6$ алкіл- (гетероциклом, заміщеним однією оксогрупою),  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$  або  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$ ;

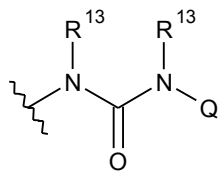


M є

Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, а

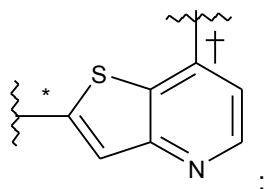
- 10 G є



де Q є можливо заміщений 0-4 незалежно вибраними групами R<sup>20</sup>.

20. Сполука за п. 1, де

- 15 D - піридил, заміщений  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-C_0-C_6$ алкіл- (гетероциклом, заміщеним однією оксогрупою),  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$  або  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$ ;  
R<sup>99</sup> є OMe;

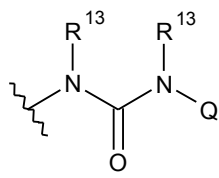


M є

Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, а

- 20 G є



де

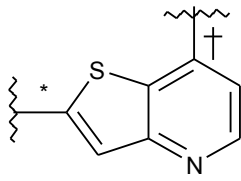
R<sup>13</sup> -H; а

Q - феніл, можливо заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами R<sup>20</sup>, де кожний R<sup>20</sup> незалежно вибраний з-поміж -P(=O)(Me)<sub>2</sub>, метилу, галогену, тригалометилу, метокси, -C(O)NH<sub>2</sub>, гетероарилу, -COOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -COOMe, -C(O)N(H)(Me), -C(O)N(Me)<sub>2</sub> та -SO<sub>2</sub>Me, або

- 30 Q - піразолілзаміщений метил, або Q - циклопропіл, циклобутил або тетрагідрофуран.

21. Сполука за п. 1, де

D - імідазоліл, заміщений одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом та одним  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ;

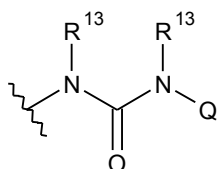


M є ;

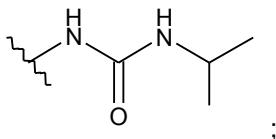
Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, а

5 G є



або

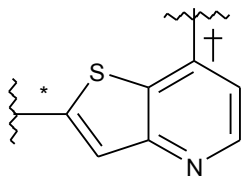


;

де Q є можливо заміщений 0-4 незалежно вибраними групами R<sup>20</sup>.

22. Сполука за п. 1, де

10 D - імідазоліл, заміщений одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом та одним  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ;



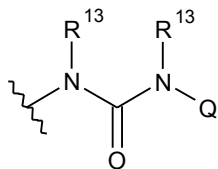
M є ;

Z є -O-;

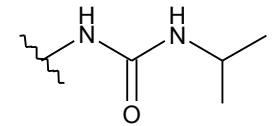
Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, а

G є

15



або



;

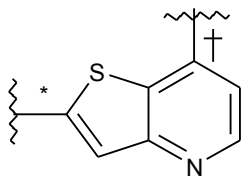
де

R<sup>13</sup> - H; а

Q - феніл, можливо заміщений 0-4 незалежно вибраними групами R<sup>20</sup>.

20 23. Сполука за п. 1, де

D - імідазоліл, заміщений одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом та одним  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ;

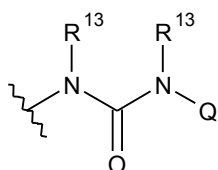


M є ;

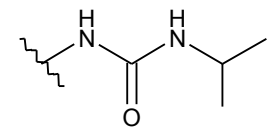
Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, а

25 G є



або



;



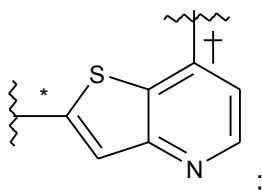
де

$R^{13}$  - H; а

5 Q - феніл, можливо заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з-поміж -  $P(O)Me_2$ , метилу, галогену тригалометилу, метокси,  $-C(O)NH_2$  та гетероарилу (наприклад, оксазолілу), або Q - циклопропіл.

24. Сполука за п. 1, де

10 D - піридил, заміщений  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_l](CH_2)_jR^{99}$ ,  $-C_0-C_6$ алкіл-(гетероциклом, заміщеним однією оксогрупою),  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jCOOH$  або  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_j(CH)(NH_2)(COOH)$ ;  
 $R^{99}$  - OMe;

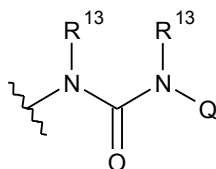


M є

Z є -O-;

15 Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , а

G є



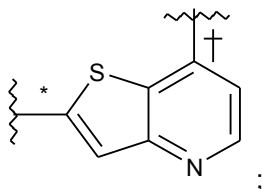
де

$R^{13}$  - H; а

20 Q - циклопропіл.

25. Сполука за п. 1, де

D - піридил, заміщений  $-C_0-C_6$ алкіл-(можливо заміщеним гетероциклом);

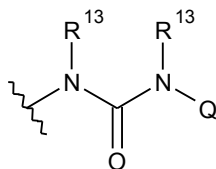


M є

Z є -O-;

25 Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами  $R^2$ , а

G є



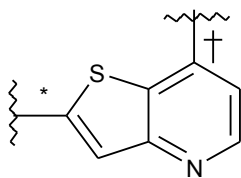
де

$R^{13}$  - H; а

30 Q - циклопропіл.

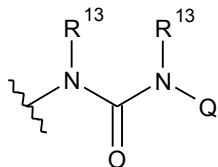
26. Сполука за п. 1, де

D - піридил, заміщений  $-C_0-C_6$ алкіл-(гетероциклом, можливо заміщеним однією або двома оксогрупами);



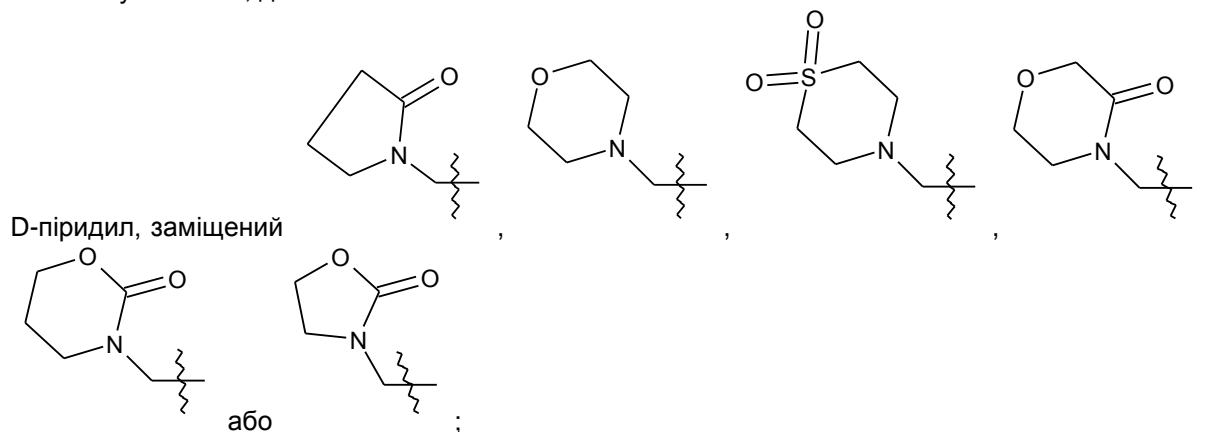
М є  
 Z є -O-;  
 Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>; а  
 G є

5



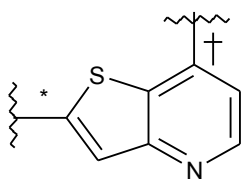
де  
 R<sup>13</sup> - H; а  
 Q - циклопропіл.

10 27. Сполука за п. 1, де



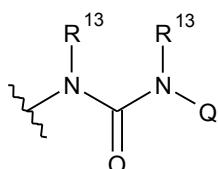
D-піридил, заміщений

або



М є  
 Z є -O-;  
 Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>; а  
 G є

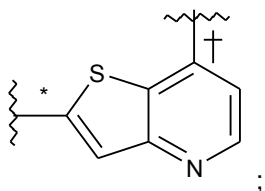
15



де  
 R<sup>13</sup> - H; а  
 Q - циклопропіл.

20

28. Сполука за п. 1, де  
 D - піридил, заміщений -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>[O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>]<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>R<sup>99</sup>;  
 R<sup>99</sup> - OMe;

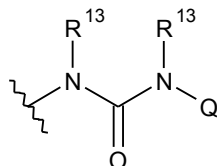


M є

Z є -O-;

Ar - феніл, можливо заміщений 0-4 групами R<sup>2</sup>, наприклад феніл; а

G є



5

де

R<sup>13</sup> - H; а

Q - циклопропіл.

29. Сполука згідно з п. 1, вибрана з групи, що містить:

- 10 трет-бутил-(2-(7-(4-аміно-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (46),  
1-(3-(диметилфосфори́л)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіети́ламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (289),  
1-(4-(диметилфосфори́л)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіети́ламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (290),  
15 1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (295),  
N1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-N3-метил-N3-фенілмалонамід (296),  
20 1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина (297),  
(E)-1-(3-фтор-4-(2-(5-((4-метилпіперазин-1-іліміно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (300),  
1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіети́ламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-ізопропілсечовина (315),  
25 (S)-2-аміно-6-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метиламіно)гексанова кислота (324),  
1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-(2-метоксіетоксі)ети́ламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (331),  
30 4-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метиламіно)бутанова кислота (332),  
(S)-1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-((1-метоксипропан-2-іламіно)метил)-піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (334).  
(S)-N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(1-метоксипропан-2-іл)ацетамід (335),  
35 метил-(6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (340),  
(R)-2-аміно-N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)-3-метилбутанамід (341),  
40 N<sup>1</sup>-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіети́ламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N<sup>3</sup>-(3-(метилсульфоніл)феніл)малонамід (345),  
N<sup>1</sup>-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамідо)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N<sup>3</sup>-(3-(метилсульфоніл)феніл)малонамід (346),  
N-((2-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)метансульфонамід (349),  
45 (S)-2-аміно-N-((2-(7-(4-(3-(2,4-дифторфеніл)уреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)-3-метилбутанамід (353),  
N1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіети́ламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N3-(2-фторфеніл)малонамід (355),

- 2-фтор-N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)бензамід (357),  
1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-(морфолінометил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (360),
- 5 1-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина (368),  
N-(4-(7-(2-фтор-4-(3-(5-метилізоксазол-3-іл)уреїдо)фенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)бензил)-N-(2-(2-(2-метоксietiтокси)етокси)етил)ацетамід (371),  
2,2,2-трифторетил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)фенілкарбамат (373),
- 10 N-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)фенілкарбамоїл)циклопропансульфонамід (376),  
1-(3-(диметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (377),
- 15 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-о-толілсечовина (378),  
1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (379),  
1-(2,5-дифторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (380),
- 20 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(4-метоксифеніл)сечовина (381),  
1-(3-бромфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (382),
- 25 1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (383),  
3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензамід (384),  
4-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензамід (385),
- 30 N1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-N3-(3-(оксазол-5-іл)феніл)малонамід (386),  
1-(3-(диметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(6-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (387),
- 35 1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-циклопропілсечовина (388),  
1-(4-(2-(5-5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина (389),  
1-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(3-(диметилфосфорил)феніл)сечовина (390),
- 40 1-(3-(диметилфосфорил)феніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-(2-метоксietiтокси)етиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (391),  
1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-(2-метоксietiтокси)етиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(5-метилізоксазол-3-іл)сечовина (392),
- 45 N-((6-(7-(4-(3-(3-(диметилфосфорил)феніл)уреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксietiл)ацетамід (393),  
1-(5-(диметилфосфорил)-2-фторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (394),  
1-циклопропіл-3-(2-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (395),
- 50 1-циклопропіл-3-(4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (396),  
1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(4-метилтіазол-2-іл)сечовина (397),
- 55 1-(2-хлор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (398),  
1-(2-хлор-4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-циклопропілсечовина (399),  
3-(3-(4-(2-(5-((2-метоксietiламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензамід (400),
- 60

- 1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-((3-метоксипропіламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (401),  
 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензойна кислота (402),  
 5 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід (403),  
 3-(3-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)уреїдо)бензамід (404),  
 метил-3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензоат (405),  
 10 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)-N-метилбензамід (406),  
 (R)-1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)сечовина (407),  
 15 (S)-1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)сечовина (408),  
 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамідо)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензамід (409),  
 N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)ацетамід (410),  
 20 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)сечовина (411),  
 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)-N,N-диметилбензамід (412),  
 25 N-((6-(7-(2-фтор-4-(3-(3-(метилсульфоніл)феніл)уреїдо)фенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)ацетамід (413),  
 1-циклобутил-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (414),  
 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((N-(2-метоксіетил)ацетамідо)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)-N,N-диметилбензамід (415),  
 30 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-ізопропілсечовина (416),  
 1-(2,4-дифторфеніл)-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (417),  
 35 1-(4-(2-(5-(1,3-діоксан-2-іл)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-циклопропілсечовина (418),  
 метил-(6-(7-(4-(3-карбамоїлфеніл)уреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (419),  
 метил-(6-(7-(2-фтор-4-(3-(3-(метилсульфоніл)феніл)уреїдо)фенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (420),  
 40 етил-(6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (421),  
 циклопентил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)фенілкарбамат (422),  
 45 циклобутил-3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)фенілкарбамат (424),  
 N-(4-(2-(5-5,8,11-триокса-2-азадодецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (425),  
 N1-(3-карбамоїлфеніл)-N3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)малонамід (426),  
 50 N1-циклопропіл-N3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)малонамід (427),  
 N1-циклобутил-N3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)малонамід (428),  
 55 N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)метансульфонамід (429),  
 N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(2-метоксіетокси)-N-(2-метоксіетил)ацетамід (430),  
 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадецилпіридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(3-(метилсульфоніл)феніл)сечовина (431),  
 60

- N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-N-(2-метоксіетил)ацетамід (432),  
 1-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(3-(диметилфосфорил)феніл)сечовина (433),  
 5 N-(4-(2-(4-5,8,11-триокса-2-азадодецилфеніл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (434),  
 N-(4-(2-(4-(2-ацетил-5,8,11-триокса-2-азадодецил)феніл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)-3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (435),  
 1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовини гідрохлорид (437),  
 10 3-(3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)уреїдо)бензаміду гідрохлорид (439),  
 гідрохлорид 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-(3-(метилсульфоніл)феніл)сечовини (440),  
 15 1-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетиламіно)метил)-1-метил-1H-імідазол-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)-3-ізопропілсечовина (441),  
 1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-метоксіетокси)етиламіно)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (442),  
 N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-(2-метоксіетил)ацетамід (443),  
 20 1-циклопропіл-3-(3-фтор-4-(2-(5-((2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)метил)піридин-2-іл)тієно[3,2-b]піридин-7-ілокси)феніл)сечовина (444),  
 метил-(2-(7-(2-фтор-4-(3-ізопропілуреїдо)фенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил(2-метоксіетил)карбамат (447) та  
 25 2-аміно-N-((6-(7-(4-(3-циклопропілуреїдо)-2-фторфенокси)тієно[3,2-b]піридин-2-іл)піридин-3-іл)метил)-N-(2-метоксіетил)ацетамід (448),  
 або їх рацемічні та скалемічні суміші, діастереомери та енантіомери.  
 30. Композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29 та фармацевтично прийнятний носій.  
 30 31. Спосіб інгібування активності кіназ, згідно з яким кіназу вводять у контакт із сполукою за будь-яким з пп. 1-29 або її композицією.  
 32. Спосіб інгібування ангиогенезу, згідно з яким хворому, який цього потребує, вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-29 або її композиції.  
 33. Спосіб лікування хвороби, яка піддається лікуванню інгібуванням активності кіназ, згідно з яким хворому, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-29 або її композиції.  
 35 34. Спосіб лікування хвороби розростання клітин, згідно з яким хворому, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-29 або її композиції.  
 35. Спосіб лікування офтальмологічних хвороб, розладів або станів, згідно з яким хворому, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-29 або її композиції.  
 40

---

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601