

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **016128**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.02.28

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

(21) Номер заявки
200801684

(22) Дата подачи заявки
2007.01.30

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНОПИРИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ МЕК

(31) **0601962.4**

(32) **2006.01.31**

(33) **GB**

(43) **2009.04.28**

(86) **PCT/GB2007/000310**

(87) **WO 2007/088345 2007.08.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ ФАРМА С.А. (BE)

(72) Изобретатель:
**Хатчингс Мартин Клайв, Арчибалд
Сара Кэтрин, Брукингс Даниел
Кристофер, Дейвис Джереми Мартин,
Джонсон Джеймс Эндрью, Лэнгхем
Барри Джон, Ньюсс Джуди Шарлотт
(GB)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)**

(56) **WO-A-2005023818**

WO-A-2004000846

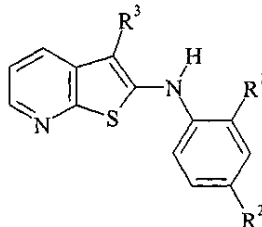
WO-A-2004113348

US-A1-2004138251

BREMNER, D. H. ET AL.: "The synthesis of thienopyridines from ortho-halogenated pyridine derivatives. Part 3", SYNTHESIS, (8), 1095-1097 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 1998, XP002434659, page 1095; compound 12, page 1096; compound 18

ERIAN, AYMAN WAHBA ET AL.: "An Easy Direct Conversion of Pyridine- and Pyrimidinethiones into Multi-Fused Heterocyclic Compounds", BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 71(10), 2387-2391 CODEN: BCSJA8; ISSN: 0009-2673, 1998, XP002434660, page 2387; compound 7B

(57) Описана группа производных тиено[2,3-*b*]пиридина, которые в положении 2 замещены замещенным анилиновым фрагментом формулы (I)



(I)

которые являются селективными ингибиторами ферментов МЕК (МАРКК) человека и поэтому полезны для применения в медицине, например, для лечения воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, пролиферативных (включая онкологические) и ноцицептивных патологических состояний.

016128 B1

016128 B1

Настоящее изобретение относится к классу производных тиенопиридина и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к производным тиено[2,3-*b*]пиридина, которые в положении 2 замещены замещенным анилиновым фрагментом. Эти соединения являются селективными ингибиторами ферментов МЕК (МАРКК) (активированные митогеном протеинкиназы) и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, пролиферативных (включая онкологические) и ноцицептивных патологических состояний.

Ферменты МЕК вовлечены в различные физиологические и патологические функции, которые предположительно проявляются при целом ряде заболеваний людей. Эти функции описаны в абзацах [0004] и [0005] в US 2005/0049276 A1.

Поэтому соединения, применяющиеся в настоящем изобретении, являющиеся активными и селективными ингибиторами МЕК, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, астму, воспалительную болезнь кишечника, псориаз и отторжение трансплантата; сердечно-сосудистые нарушения, включая тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию и нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности); пролиферативные нарушения, такие как рестеноз, и онкологические патологические состояния, включая лейкоз, глиобластому, лимфому, меланому и раковые заболевания печени, костей, кожи, головного мозга, поджелудочной железы, легких, молочной железы, желудка, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, яичников и шейки матки человека; и боли и ноцицептивные нарушения, включая хроническую боль и невропатическую боль.

Кроме того, соединения, применяющиеся в настоящем изобретении могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, соединения, применяющиеся в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения соединений, способных ингибировать ферменты МЕК человека.

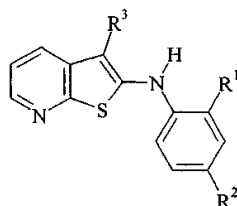
Ингибиторы МЕК на основе конденсированных ароматических кольцевых систем, присоединенных к замещенному анилиновому фрагменту, известны в данной области техники. Примеры соответствующих публикаций включают WO 2005/051906, WO 2005/023251, US-A-2005/0049276, WO 2005/009975, WO 03/077914 и WO 03/077855.

В WO 2005/023818 описан широкий класс соединений на основе конденсированных бициклических ароматических кольцевых систем, которые в общем случае включают производные тиенопиридина, присоединенные к замещенному анилиновому фрагменту, но специально не раскрыто какое-либо конкретное соединение этого типа. Соединениям, описанным в этой публикации, не приписана какая-либо определенная фармакологическая активность с точки зрения конкретного фармакологического механизма, но тем не менее, утверждается, что они применимы, в частности, для лечения пролиферативных клеточных заболеваний, таких как рак. К этой области относится и US-A-2003/0220365.

Однако в предшествующем уровне техники отсутствует явное раскрытие класса производных тиено[2,3-*b*]пиридина, присоединенных в положении 2 к замещенному анилиновому фрагменту. Согласно изобретению было установлено, что такие соединения являются особенно ценными в качестве селективных ингибиторов ферментов МЕК.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными и селективными ингибиторами МЕК, обладающими сродством связывания (IC_{50}) с ферментом МЕК1 и/или МЕК2 человека, равным 50 мкМ или менее, в общем случае - 20 мкМ или менее, обычно - 5 мкМ или менее, в типичном случае - 1 мкМ или менее, предпочтительно - 500 нМ или менее, в идеальном случае - 100 нМ или менее, и более предпочтительно - 20 нМ или менее (специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC_{50} означает более активное соединение). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать по меньшей мере 10-кратным селективным сродством, обычно - по меньшей мере 20-кратным селективным сродством, предпочтительно по меньшей мере 50-кратным селективным сродством, и в идеальном случае - по меньшей мере 100-кратным селективным сродством к ферменту МЕК1 и/или МЕК2 человека по сравнению с другими киназами человека.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или N-оксиду:



(I)

в которой

R^1 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^2 обозначает галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^3 обозначает $-CONR^bR^c$ и

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил или гомопиперазин-1-ил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, амино(C_1 - C_6)алкил, аминогидрокси(C_1 - C_6)алкил, галоген, оксогруппу, C_2 - C_6 алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 алкоксикарбонил, ди(C_1 - C_6)алкилгидразинилкарбонил, аминогруппу, (C_1 - C_6)алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, (C_2 - C_6)алкилкарбониламиногруппу, аминокарбониламиногруппу, аминокарбонил, C_1 - C_6 алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламинокарбонил(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 алкокси(C_1 - C_6)алкил, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, (C_2 - C_6)алкоксикарбониламиногруппу и C_2 - C_6 алкоксикарбониламино(C_1 - C_6)алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), приведенной выше, или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или N-оксиду, в которой

R^1 и R^2 являются такими, как определено выше; R^3 обозначает $-CONR^bR^c$;

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, гомопиперидинил или гомоморфолинил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают соли присоединения с кислотами, которые, например, можно приготовить путем смешивания раствора соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат кислотный фрагмент, например карбоксигруппу, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния, и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например четвертичные аммониевые соли.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I), приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими растворителями, например, углеводородными растворителями, такими как бензол или толуол; хлорированными растворителями, такими как хлороформ или дихлорметан; спиртовыми растворителями, такими как метанол, этанол или изопропанол; простыми эфирными растворителями, такими как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран; или сложноэфирными растворителями, такими как этилацетат. Альтернативно, сольваты соединений формулы (I) можно получить с водой и в этом случае они будут являться гидратами.

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C_1 - C_6 алкильные группы, например, C_1 - C_4 алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил и 2,2-диметилпропил. Являющиеся производными выражения, такие как " C_1 - C_6 алкоксигруппа", " C_1 - C_6 алкилтиогруппа", " C_1 - C_6 алкилсульфонил" и " C_1 - C_6 алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Предпочтительными C_3 - C_7 циклоалкильными группами являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительно - фенил.

Подходящие арил(C_1 - C_6)алкильные группы включают бензил, фенилэтил, фенилпропил и нафтилметил.

Подходящие гетероциклоалкильные группы, которые могут содержать их конденсированные с бензолом аналоги, включают азетидинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, пирролидинил, индолинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Подходящие гетероарил группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, пирролильную, индолильную, пиразолильную, индазолильную, оксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, оксадиазолильную, тиадiazолильную, триазолильную, тетразолильную, пиридилильную, хинолинильную,

изохинолинильную, пиридазинильную, пиримидинильную и пиразинильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацематы. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, кето-($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$)енольных-($\text{CH}=\text{CHOH}$) таутомеров. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает водород. В другом варианте осуществления R^1 обозначает галоген, предпочтительно фтор или хлор, более предпочтительно фтор. В другом варианте осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 алкил, предпочтительно метил.

Обычно R^1 обозначает фтор.

В одном варианте осуществления R^2 обозначает галоген, предпочтительно бром или йод. В другом варианте осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 алкил, предпочтительно метил.

В одном предпочтительном варианте осуществления R^2 обозначает бром. В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 обозначает йод.

Предпочтительно, если R^a обозначает метил или этил, предпочтительно этил.

Предпочтительно, если R^b обозначает водород или C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 гетероциклоалкил или C_3 - C_7 гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Более предпочтительно, если R^b обозначает водород или C_1 - C_6 алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 гетероциклоалкил, C_3 - C_7 гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Более предпочтительно, если R^b или циклический фрагмент $-\text{NR}^b\text{R}^c$ может быть незамещенным или содержать один или большее количество заместителей, обычно 1 или 2 заместителя. В одном варианте осуществления группа R^b или циклический фрагмент $-\text{NR}^b\text{R}^c$ является незамещенным. В другом варианте осуществления группа R^b или циклический фрагмент $-\text{NR}^b\text{R}^c$ является монозамещенным. В другом варианте осуществления группа R^b или циклический фрагмент $-\text{NR}^b\text{R}^c$ является дизамещенным.

Примеры типичных заместителей R^b или циклического фрагмента $-\text{NR}^b\text{R}^c$ включают C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, гидроксигруппу, гидроксид(C_1 - C_6)алкил, амино(C_1 - C_6)алкил, (амино)(гидроксид)-(C_1 - C_6)алкил, галоген, оксогруппу, C_2 - C_6 алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 алкоксикарбонил, ди(C_1 - C_6)алкилгидразинилкарбонил, аминогруппу, C_1 - C_6 алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, C_2 - C_6 алкилкарбониламиногруппу, аминокрбониламиногруппу, аминокрбонил, C_1 - C_6 алкиламинокрбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокрбонил, аминосульфид, C_1 - C_6 алкилсульфонил и C_1 - C_6 алкиламинокрбонил(C_1 - C_6)алкил. Другие примеры включают C_1 - C_6 алкоксид(C_1 - C_6)алкил, карбоксид(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 алкоксикарбониламиногруппу и C_2 - C_6 алкоксикарбониламино(C_1 - C_6)алкил.

Примеры предпочтительных заместителей R^b или циклического фрагмента $-\text{NR}^b\text{R}^c$ включают метил, метоксигруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, аминометил, 2-амино-3-гидроксипропил, фтор, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, диметилгидразинилкарбонил, аминогруппу, метиламиногруппу, 1,3-диметилбутиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, аминокрбониламиногруппу, аминокрбонил, этиламинокрбонил, диэтиламинокрбонил, аминосульфид, метилсульфонил и метиламинокрбонилметил. Другие примеры включают метоксиметил, карбоксиметил, этоксикарбонилметил, трет-бутоксикарбониламиногруппу и трет-бутоксикарбониламинометил.

Примеры более предпочтительных заместителей R^b или циклического фрагмента $-\text{NR}^b\text{R}^c$ включают C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксид(C_1 - C_6)алкил, гидроксигруппу, гидроксид(C_1 - C_6)алкил, аминогруппу, аминид(C_1 - C_6)алкил, карбоксиметил, C_2 - C_6 алкоксикарбонил, C_2 - C_6 алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, C_2 - C_6 алкоксикарбониламиногруппу и C_2 - C_6 алкоксикарбониламино(C_1 - C_6)алкил.

Примеры еще более предпочтительных заместителей R^b или циклического фрагмента $-\text{NR}^b\text{R}^c$ включают метил, метоксиметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, аминогруппу, аминидметил, карбоксиметил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонилметил, диметиламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу и трет-бутоксикарбониламинометил.

Предпочтительные значения R^b включают водород, метил, этил, пропил, циклопропилметил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азетидинилметил, диоксоланилметил, пирролидинилметил, морфолинилэтил и морфолинилпропил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. В этом контексте предпочтительные заместители включают C_1 - C_6 алкил (пред-

почтительно - метил), гидроксигруппу, аминогруппу, C_2 - C_6 алкоксикарбонил (предпочтительно - трет-бутоксикарбонил) и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу (предпочтительно - диметиламиногруппу).

Предпочтительные значения R^b включают водород, метил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксипроп-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 2-амино-2-метилпропил, 2,2-диметил-3-(диметиламино)пропил, циклопропилметил, 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил, пирролидин-3-ил, 1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-3-ил, 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил, 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-илметил, 2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил, пирролидин-2-илметил, 2-(морфолин-4-ил)этил и 3-(морфолин-4-ил)пропил.

Обычно R^b обозначает водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной или большим количеством, предпочтительно - одной или двумя гидроксигруппами.

Типичные значения R^b включают водород, метил, гидроксипропил и дигидроксипропил. В одном варианте осуществления R^b обозначает водород. В другом варианте осуществления R^b обозначает метил. В другом варианте осуществления R^b обозначает гидроксипропил, предпочтительно 3-гидроксипропил. В дополнительном варианте осуществления R^b обозначает дигидроксипропил, предпочтительно 2,3-дигидроксипропил.

В одном варианте осуществления R^c обозначает водород. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_1 - C_6 алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^c обозначает гидрокси(C_1 - C_6)алкил, например гидроксиэтил (предпочтительно 2-гидроксиэтил).

Альтернативно, фрагмент $-NR^bR^c$ предпочтительно может представлять собой азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил или гомоморфолин-4-ил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Фрагмент $-NR^bR^c$ также может представлять собой необязательно замещенный гомопиперазин-1-ил.

Предпочтительные значения циклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил и гомопиперазин-1-ил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

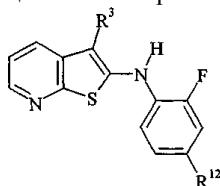
Более предпочтительные значения циклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают 3-гидроксиазетидин-1-ил, 3-аминоазетидин-1-ил, 3-(аминометил)азетидин-1-ил, 3-(трет-бутоксикарбониламино)азетидин-1-ил, 3-(трет-бутоксикарбониламинометил)азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил, 3-гидроксипирролидин-1-ил, 3-аминопирролидин-1-ил, 3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-ил, 2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил, 4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил, 4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил, 4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил и гомопиперазин-1-ил.

Предпочтительно, если циклический фрагмент $-NR^bR^c$ может быть замещен C_1 - C_6 алкилом, предпочтительно метилом. Предпочтительные значения $-NR^bR^c$ включают пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил и 4-метилпиперазин-1-ил.

Обычно R^3 обозначает цианогруппу, $-CO_2R^a$, $-CONR^bR^c$, или $-CON(OR^b)R^c$, где R^a , R^b и R^c являются такими, как определено выше. Предпочтительно, если R^3 обозначает цианогруппу, $-CO_2R$ или $-CONR^bR^c$, более предпочтительно цианогруппу или $-CONR^bR^c$, где R^a , R^b и R^c являются такими, как определено выше. Предпочтительно, если R^3 обозначает $-CON(OR^b)R^c$, где R^b и R^c являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления R^3 обозначает цианогруппу. В другом варианте осуществления R^3 обозначает $-CO_2R^a$, где R^a является таким, как определено выше. В другом варианте осуществления R^3 обозначает $-CONR^bR^c$, где R^b и R^c являются такими, как определено выше. В дополнительном варианте осуществления R^3 обозначает $-CON(OR^b)R^c$, где R^b и R^c являются такими, как определено выше. В еще одном варианте осуществления R^3 обозначает водород.

Предпочтительная подгруппа соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, характеризуется соединениями формулы (II), и его фармацевтически приемлемыми солями, сольватами и N-оксидами:



(II)

в которой R^{12} обозначает галоген; и
 R^3 является таким, как определено выше.

В одном предпочтительном варианте осуществления R^{12} обозначает бром.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^{12} обозначает йод.

Предпочтительные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая включает соединение формулы (I), определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или N-оксид, совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдывания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предвременно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); вещества, обеспечивающие распадаемость (например, картофельный крахмал или гликолят натрия); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут выпускаться в виде твердых продуктов, предназначенных для проводимого перед применением восстановления водой или другим подходящим растворителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать буферные соли, вкусовые добавки, окрашивающие агенты или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например болюсной инъекции, или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных растворителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для восстановления с помощью подходящего растворителя, например стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции модно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

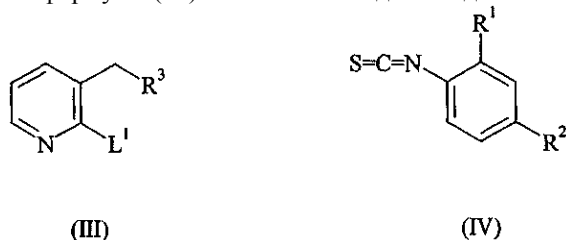
В случае введения в глаза соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH сте-

рильном солевом растворе, без прибавления или с прибавлением консерванта, такого как бактерицидный или фунгицидный агент, например, фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

В случае ректального введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде суппозитория. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдывания.

Соединения формулы (I), приведенной выше, и их N-оксиды, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III) или его N-оксида с соединением формулы (IV)

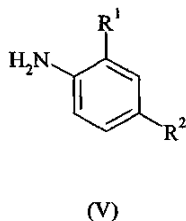


в которой R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше, и L¹ обозначает подходящую отщепляющуюся группу.

Отщепляющаяся группа L¹ обычно является атомом галогена, например хлора.

Реакцию удобно проводить при повышенной температуре, если это необходимо, то в подходящем растворителе, например диметилсульфоксиде, обычно в щелочной среде, например, в присутствии неорганического основания, такого как гидрид натрия.

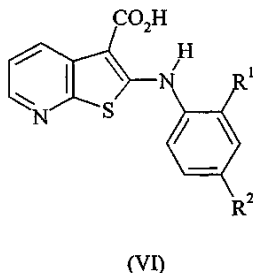
Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (V)



в которой R¹ и R² являются такими, как определено выше, с тиофосгеном.

Реакцию удобно проводить в подходящем растворителе, обычно в смеси хлороформа и воды.

При использовании другой процедуры соединения формулы (I), приведенной выше, в которой R³ обозначает -CONR^bR^c или -CON(OR^b)R^c и их N-оксиды, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы H-NR^bR^c или H-N(OR^b)R^c с соединением формулы (VI) или его N-оксидом:

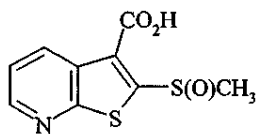


в которой R¹, R², R^b и R^c являются такими, как определено выше; в присутствии конденсирующего реагента.

Подходящим конденсирующим реагентом является 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорид (EDC) и в этом случае реакцию удобно проводить в присутствии 1-

гидроксibenзотриазола (ГОБТ) и N-метилморфолина (NMM).

Соединения формулы (VI), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (VII)

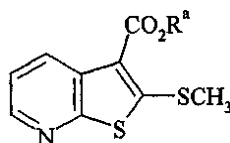


(VII)

с соединением формулы (V), определенным выше.

Реакцию с удобством можно проводить путем обработки соединения (V) основанием, например, бис(триметилсилил)амидом лития, в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране, с последующим прибавлением соединения (VII).

Промежуточный продукт формулы (VII), приведенной выше, можно получить из соединения формулы (VIII)



(VIII)

в которой R^a является таким, как определено выше; путем омыления сложноэфирного фрагмента с последующим окислением метилсульфанильной группы.

Омыление сложноэфирного фрагмента $-CO_2R^a$ в соединении (VIII) можно провести путем обработки основанием щелочного металла, например гидроксидом натрия, в подходящем растворителе, например, смеси воды с нижшим алаканолом, таким как метанол, или циклическим простым эфиром, таким как тетрагидрофуран. Окисление метилсульфанильной группы в полученном соединении после этого можно провести путем обработки подходящим окислительным реагентом, например оксоном® (пероксимонсульфат калия), в подходящем растворителе, например водном растворе метанола.

Промежуточные продукты формулы (VIII), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (III), в которой R^3 обозначает $-CO_2R^a$, как определено выше, с дисульфидом углерода, с последующей обработкой метилгалогенидом, таким как йодметан.

Реакцию удобно проводить в подходящем растворителе, например диметилсульфоксиде, в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Если исходные вещества формулы (III) и (V) не имеются в продаже, то их можно получить по методикам, аналогичным приведенным в прилагающихся примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), полученное по любой из указанных выше методик, затем при необходимости можно превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники. Например, соединение формулы (I), в которой R^3 обозначает $-CO_2R^a$ можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^3 обозначает $-CONH_2$, путем обработки аммиаком, обычно в нижнем алканоле в качестве растворителя, например этаноле, при повышенных температуре и давлении.

Альтернативно, соединение формулы (I), в которой R^3 обозначает $-CO_2R^a$, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^3 обозначает $-CONR^bR^c$, путем обработки соответствующим амином формулы $H-NR^bR^c$ в присутствии триметилалюминия. Соединение формулы (I), в которой R^3 обозначает $-CO_2R^a$, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^3 обозначает водород, путем обработки щелочным реагентом, таким как гидроксид лития, при жестких условиях, например, путем кипячения с обратным холодильником в смеси этанола и воды. Соединение формулы (I), в которой R^3 содержит 2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^3 содержит 2,3-дигидроксипропильный фрагмент, путем обработки неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота. Соединение формулы (I), в которой R^3 содержит атом азота, к которому присоединена трет-бутоксикарбонильная (BOC) группа, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^3 содержит группу N-H, путем обработки кислотой, например неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Соединение формулы (I) в которой R^3 обозначает группу N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^3 содержит атом азота, к которому присоединена этоксикарбонилметильная группа, путем обработки этилхлорацетатом, обычно в присутствии триэтиламина; полученное соединение затем можно превратить в соответствующее соединение, в котором

R³ содержит атом азота, к которому присоединена карбоксиметильная группа, путем обработки щелочным реагентом, таким как гидроксид натрия, обычно в водном растворе низшего алканол, такого как этанол. Пиридин-N-оксидное производное соединения формулы (I) можно превратить в соответствующее соединение формулы (I) путем обработки трифенилфосфином и трихлоридом фосфора.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического биологического превращения, например, гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то промежуточные продукты или конечные продукты можно использовать как хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

Во время любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно ингибируют активность фермента МЕК человека.

Исследование МЕК in vitro

Активность МЕК1 исследовали с помощью каскадной методики при иницировании с помощью активного Raf путем активации МЕК, Erk2 и последующего фосфорилирования меченого флуоресцентном субстрата Erk-tide при исследовании, основанном на поляризации флуоресценции (IMAP). Исследование проводили в 20 mM Tris [трис(гидроксиметиламинометан)]+5 mM MgCl₂+2mM DL-дитиотреитола + 0,01% Tween 20 pH 7,2, содержащем 1,5 nM неактивированного МЕК, 100 nM неактивированного Erk и 200 nM Erk-tide (все концентрации являются конечными). Соединения или ДМСО в качестве контроля исследованы при конечной концентрации 2% ДМСО и исследование иницировали в присутствии 5 мкМ АТР (аденозинтрифосфат) путем прибавления 1,25 nM активного Raf в буфере для проведения анализа. Через 20 мин при КТ прибавляли останавливающий раствор, а затем связывающие гранулы IMAP, затем исследуемую смесь инкубировали в течение 90 мин при КТ (при встряхивании) и после этого считывали с помощью считывающего устройства Molecular Devices LJM HT.

При исследовании по описанной выше методике установлено, что все соединения, приведенные в прилагающихся примерах, ингибируют фермент МЕК человека и характеризуются значениями IC₅₀, равными 10 мкМ или менее.

Примеры

Используемые аббревиатуры

EtOAc - этилацетат	DMCO - диметилсульфоксид
THF - тетрагидрофуран	DXM - дихлорметан
эфир - диэтиловый эфир	CDCl ₃ - дейтерохлороформ
MeOH - метанол	MeCN - ацетонитрил
EtOH - этанол	ЭР - электрораспыление
DMF - <i>N,N</i> -диметилформамид	ГОВТ - 1-гидроксibenзотриазол
SiO ₂ - диоксид кремния	NMM - <i>N</i> -метилморфолин
ч - час(ы)	мин - минута (минуты)
КТ - комнатная температура	ВУ - время удерживания
BOC - трет-бутоксикарбонил	LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития
МХПБК - 3-хлорпероксибензойная кислота	
EDC - 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорид	

Все спектры ЯМР снимали при 300 или 400 МГц.

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD Labs Name (v. 7.0), выпускающегося фирмой Advanced Chemical Development, Toronto, Canada.

Стандартная методика ЖХМС

Использовали систему ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия) Waters Alliance 2795 HT quaternary HPLC с детектором на фотодиодной матрице (ДФМ) Waters 996 и масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой Waters ZQ 4000. ZQ может накапливать данные одновременно в режимах положительной и отрицательной ионизации электрораспылением.

Масс-спектрометр ZQ

Капилляр	3,5 кВ	Конус	50 В
Экстрактор	2 В	Температура источника	80°C
Температура	200°C	Газ конуса	150 л/ч
Газ для десольватации	250 л/ч	Умножитель	650 В

Данные получали в режиме полного сканирования от 100 до 1000 m/z.

Длительность сканирования 0,80 с

Задержка между сканированиями 0,20 с

ВЭЖХ

Аналитическое разделение с обращенной фазой проводили на приборе Gemini C18, выпускающемся фирмой Phenomenex 50×4,6 мм с использованием диоксида кремния 5 мкм.

Инжектируемый объем 5 мкл

Диапазон УФ-излучения 240 - 400 нм

Температура образца 20°C

Температура колонки 30°C

Скорость потока 0,9 мл/мин

Деление пробы в ZQ ~0,40 мл/мин

Растворитель А: 90% 10 mM NH₄CO₂ в воде/0,1% муравьиной кислоты/10% CH₃CNРастворитель В: 90% CH₃CN/0,1% муравьиной кислоты/10% 10 mM NH₄CO₂ в водеРастворитель С: 90% 10 mM NH₄CO₂ в воде/0,1% аммиака/10% CH₃CNРастворитель D: 90% CH₃CN/10% 10 mM NH₄CO₂ в воде/0,1% аммиака

Программа градиентного режима

Для методики 5_95_pH=3

Время (мин)	A%	B%	Скорость потока	Кривая
0,00	95,0	5,0	0,900	1
2,00	5,0	95,0	0,900	6
4,00	5,0	95,0	0,900	6
5,00	95,0	5,0	0,900	6

Для методики 5_95 pH=10

Время (мин)	A%	B%	Скорость потока	Кривая
0,00	95,0	5,0	0,900	1
2,00	5,0	95,0	0,900	6
4,00	5,0	95,0	0,900	6
5,00	95,0	5,0	0,900	6

Препаративная УФ ВЭЖХ

Система ЖХ включает четверной насос Waters 2525, детектор на фотодиодной матрице (ДФМ) Waters 996, систему отбора пробы Waters 2700, систему подачи жидкости в колонки Column Fluidics Organiser и устройство сбора фракций Waters, работающие в режиме обращенной фазы с одной из двух систем pH.

Система с низким pH (pH примерно 3,2)

Разделение с обращенной фазой проводили на приборе Luna C18, выпускающемся фирмой Phenomenex 100×21,2 мм с использованием диоксида кремния 5 мкм.

Инжектируемый объем 500 мкл

УФ-излучение 254 нм

Скорость потока 20 мл/мин

Растворитель А: 90% воды/10% CH₃CN/0,1% муравьиной кислоты

Растворитель В: 90% CH₃CN/10% воды/0,1% муравьиной кислоты

Система с высоким pH (pH примерно 9,5)

Разделение с обращенной фазой проводили на приборе Gemini C18, выпускающемся фирмой Phenomenex 150×21,2 мм с использованием диоксида кремния 10 мкм.

Инжектируемый объем 500 мкл

УФ-излучение 254 нм

Скорость потока 20 мл/мин

Растворитель С: 90% 10 mM NH₄HCO₂ в воде/0,1% аммиака/10% CH₃CN

Растворитель D: 90% CH₃CN/10% 10 mM NH₄HCO₂ в воде/0,1% аммиака

Типичные градиентные режимы описаны ниже:

Программа градиентного режима для методики с низким pH

Время	A%	B%	C%	D%	Скорость потока	Кривая
0,00	95,0	5,0	0,0	0,0	20	1
9,00	5,0	95,0	0,0	0,0	20	6
11,00	5,0	95,0	0,0	0,0	20	6
11,50	95,0	5,0	0,0	0,0	20	6
12,00	95,0	5,0	0,0	0,0	20	6

Программа градиентного режима для методики с высоким pH

Время	A%	B%	C%	D%	Скорость потока	Кривая
0,00	0,0	0,0	95,0	5,0	20	1
9,00	0,0	0,0	5,0	95,0	20	6
11,00	0,0	0,0	5,0	95,0	20	6
11,50	0,0	0,0	95,0	5,0	20	6
12,00	0,0	0,0	95,0	5,0	20	6

Промежуточный продукт 1. 2-Фтор-4-йод-1-изотиоцианатобензол

Тиофосген (3,55 мл, 46,4 ммоль) при энергичном перемешивании прибавляли к смеси 2-фтор-4-йоданилина (10,0 г, 42,2 ммоль) в CHCl₃ (200 мл) и воды (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде почти белого кристаллического твердого вещества (11,8 г, количественный выход). δ_H (ДМСО-d₆) 7,87 (1H, dd, J 1,8, 9,5 Гц), 7,63 (1H, ddd, J 1,0, 1,8, 8,4 Гц), 7,25 (1H, dd, J 8,2, 8,4 Гц).

Промежуточный продукт 2. Этил-2-[(4-бром-2-фторфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксилат

Получали из этил-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетата (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (500 мг, 2,5 ммоль) и 4-бром-2-фторфенилизотиоцианата (580 мг, 2,5 ммоль) по методике примера 1. Искомое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (390 мг, 40%).

δ_H (ДМСО-d₆) 10,37 (1H, br s), 8,25 (1H, dd, J 1,4, 8,1 Гц), 8,19 (1H, d, J 4,8 Гц), 7,69 (1H, dd, J 1,8, 10,2 Гц), 7,56-7,45 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J 4,5, 8,1 Гц), 4,35 (2H, q, J 7,1 Гц), 1,37 (3H, t, J 7,1 Гц). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 4,66 мин, 395 (M(⁷⁹Br)+H)⁺.

Промежуточный продукт 3. 3-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пропиламин

К раствору N-(3-гидроксипропил)фталимида (5,25 г, 24,36 ммоль) в ДМФ (20 мл) прибавляли имидазол (16,6 г, 240 ммоль) и трет-бутилдиметилсиланилхлорид (19 г, 120 ммоль). Реакционную смесь пере-

мешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем летучие вещества удаляли в вакууме и порцию неочищенного продукта обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 1:1 ДХМ/гексаны) и получали 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]изоиндол-1,3-дион в виде прозрачного масла (5 г). 2-[3-(Трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]изоиндол-1,3-дион (5 г, 26,4 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл) и прибавляли метилгидразин (2,94 мл, 55,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 8 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растирали со смесью диэтилового эфира (150 мл) и гексанов (50 мл) и полученное твердое вещество отделяли фильтрованием. Растворители удаляли в вакууме и получали искомое соединение в виде бледно-желтого масла (1,8 г, 61%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 4,58 (2H, br s), 3,63-3,58 (2H, m), 2,67-2,62 (2H, m), 1,60-1,55 (2H, m), 0,83 (9H, d, J 1,1 Гц), 0,00 (6H, d, J 1,2 Гц). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 1,77 мин, 190 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 4. Этиловый эфир 2-метансульфанилтиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

К раствору этил-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетата (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (8,0 г, 40,0 ммоль) и дисульфида углерода (3,18 г, 42,0 ммоль) в ДМСО (100 мл) порциями прибавляли гидрид натрия (2,4 г, 60,0 ммоль). После 60 мин перемешивания при комнатной температуре смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и прибавляли метилйодид (7,6 г, 54,0 ммоль). Через 18 ч прибавляли лед (50 мл) и образовывался желтый осадок, который выделяли фильтрованием и получали искомое соединение в виде серого твердого вещества (7,95 г, 78%). δ_{H} (ДМСО- d_6) 8,60 (1H, dd, J 1,6, 8,2 Гц), 8,46, (1H, dd, J 1,6, 4,6 Гц), 7,35 (1H, dd, J 4,6, 8,2 Гц), 4,48 (2H, q, J 7,1 Гц), 2,71, (3H, s), 1,49 (3H, t, J 7,1 Гц).

Промежуточный продукт 5. 2-Метансульфанилтиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновая кислота

Смесь промежуточного продукта 4 (12,5 г, 50,0 ммоль) с ТГФ (200 мл) и MeOH (50 мл) обрабатывали раствором гидроксида натрия (10% водный раствор, 50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме до одной трети ее объема. Затем прибавляли воду (50 мл), а после этого прибавляли 10% HCl, пока не образовывался белый осадок. Его отфильтровывали и получали искомое соединение в виде белого кристаллического твердого вещества (10,6 г, 95%). δ_{H} (ДМСО- d_6) 13,50-13,20 (1H br s), 8,55 (1H, dd, J 1,2, 8,2 Гц), 8,48 (1H, dd, J 1,3, 4,5 Гц), 7,49 (1H, dd, J 4,6, 8,2 Гц), 3,25 (3H, s).

Промежуточный продукт 6. 2-Метансульфинилтиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновая кислота

Оксон (14,5 г, 24,0 ммоль), растворенный в воде (25 мл), при энергичном перемешивании прибавляли к смеси промежуточного продукта 5 (10,6 г, 47 ммоль) с MeOH (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между ДХМ (300 мл) и водой (200 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде белого кристаллического твердого вещества (10,0 г, 88%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 14,20-13,80 (1H, br s), 8,73 (1H, dd, J 1,7, 8,3 Гц), 8,69 (1H, J 1,7, 4,6 Гц), 7,61 (1H, dd, J 4,6, 8,3 Гц), 3,05 (3H, s).

Промежуточный продукт 7. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору 2-фтор-4-йоданилина (6,0 г, 25 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C (баня со льдом) медленно прибавляли LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 20,0 мл, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C и порциями прибавляли промежуточный продукт 6 (2,0 г, 8,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого реакционную смесь выливали на лед и после установления температуры окружающей среды прибавляли лимонную кислоту, пока не образовывался осадок. Смесь фильтровали и получали искомое соединение в виде бледно-коричневого кристаллического твердого вещества (2,9 г, 84%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 14,00-13,00 (1H, br s), 10,80 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,3, 8,1 Гц), 8,32 (1H, dd, J 1,3, 4,8 Гц), 7,84 (1H, dd, J 1,8, 10,1 Гц), 7,69 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,54 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J 8,3, 4,8 Гц).

Промежуточный продукт 8. 4-Йод-1-изотиоцианато-2-метилбензол

При перемешивании к раствору 4-йод-2-метиланилина (1,0 г, 4,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) прибавляли воду (20 мл), а затем тиофосген (490 мг, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем слои разделяли и органический слой сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме и получали искомый продукт в виде коричневого твердого вещества (1,05 г, 89%). δ_{H} (CDCl_3) 7,75 (1H, d, J 1,2 Гц), 7,62 (1H, dd, J 1,2, 8,3 Гц), 7,15 (1H, d, J 8,3 Гц), 2,20 (3H, s).

Промежуточный продукт 9. 2-Хлор-4-йод-1-изотиоцианатобензол

При перемешивании к раствору 2-хлор-4-йоданилина (1,0 г, 3,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) прибавляли воду (20 мл), а затем тиофосген (476 мг, 4,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем слои разделяли и органический слой сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме и получали искомый продукт в виде коричневого твердого вещества (1,0 г, 86%). δ_{H} (CDCl_3) 7,79 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,58 (1H, dd, J 1,9, 8,4 Гц), 6,97 (1H, d, J 8,4 Гц).

Промежуточный продукт 10. Трет-бутиловый эфир (2R)-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}амино)метил]пирролидин-1-карбоновой кислоты

1-(3-Диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорид (139 мг, 0,72 ммоль) прибавляли к раствору промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль) и (R)-2-(аминометил)-1-BOC-пирролидина (144 мг, 0,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, затем выливали в EtOAc (25 мл). Раствор органических веществ промывали насыщенным рассолом (3×25 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали коричневое твердое вещество.

Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 4:1 гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение, которое выпаривали из эфира и получали твердое вспененное вещество (135 мг, 63%). δ_H (CDCl₃) 11,67 (1H, s), 8,35-8,33 (2H, m), 8,04 (1H, br s), 7,54-7,43 (3H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 3,53-3,35 (3H, m), 2,18-1,86 (3H, m), 1,78 (1H, m), 1,45 (9H, s).

Промежуточный продукт 11. Трет-бутиловый эфир (2S)-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}амино)метил]пирролидин-1-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (S)-2-(аминометил)-1-BOC-пирролидина (144 мг, 0,72 ммоль) по методике получения промежуточного продукта 10. Искомое соединение выпаривали из эфира и получали бесцветное твердое вспененное вещество (139 мг, 64%). δ_H (CDCl₃) 11,67 (1H, s), 8,35-8,33 (2H, m), 8,04 (1H, br s), 7,54-7,43 (3H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 3,53-3,35 (3H, m), 2,18-1,86 (3H, m), 1,78 (1H, m), 1,45 (9H, s).

Промежуточный продукт 12. (2-Хлорпиридин-3-ил)уксусная кислота

2-Хлор-3-(цианометил)пиридин (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (10,3 г, 67,1 ммоль) в концентрированной HCl (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в воде. Белое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой, затем сушили в вакууме и получали искомый продукт (11,15 г).

δ_H (DMSO-d₆) 12,60 (1H, br s), 8,32 (1H, dd, J 4,7, 1,9 Гц), 7,86 (1H, dd, J 7,5, 1,9 Гц), 7,40 (1H, dd, J 7,5, 4,7 Гц), 3,75 (2H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 1,85 мин, 174 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 13. Метилловый эфир (2-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты

К суспензии промежуточного продукта 12 (3,83 г, 22,6 ммоль) в метаноле прибавляли ацетилхлорид (1,8 мл, 24,9 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Растворители удаляли в вакууме и получали искомое соединение в виде бледно-коричневого масла (4,63 г, количественный выход).

δ_H (DMSO-d₆) 8,35 (1H, dd, J 4,7, 1,9 Гц), 7,88 (1H, dd, J 8,5, 1,9 Гц), 7,43 (1H, dd, J 8,5, 4,7 Гц), 3,80 (2H, s), 3,65 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,40 мин, 186 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 14. Метилловый эфир 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

К раствору промежуточного продукта 13 (4,1 г, 22,1 ммоль) и промежуточного продукта 1 (6,16 г, 22,1 ммоль) в сухом DMSO в атмосфере азота прибавляли гидрид натрия (1,05 г, 24,3 ммоль, 60 мас.% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем выливали в воду со льдом (200 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл), объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Липкое желтое твердое вещество растирали с этанолом и получали тонкоизмельченное желтое твердое вещество которое собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили с отсасыванием и получали искомое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (1,73 г).

δ_H (DMSO-d₆) 10,30 (1H, s), 8,36-8,31 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J 1,9, 10,0 Гц), 7,70 (1H, d, J 6,6 Гц), 7,51 (1H, t, J 8,5 Гц), 7,42 (1H, dd, J 5,7, 8,1 Гц), 3,94 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 4,00 мин, 429 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 15. 2-(2-Хлорпиридин-3-ил)-N-метокси-N-метилацетамид

Промежуточный продукт 12 (500 мг, 2,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) с N,O-диметилгидроксиламином (300 мг, 3,04 ммоль), EDC (583 мг, 3,04 ммоль) и N-метилморфолином (0,98 мл, 8,70 ммоль) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали с помощью 2M HCl и органическую фазу сушили (сульфат магния) и концентрировали в вакууме. Хроматография (SiO₂; 1:1 этилацетат:ДХМ) давала искомое соединение (320 мг) в виде белого твердого вещества.

δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (1H, dd, J 4,7, 1,9 Гц), 7,81 (1H, dd, J 7,5, 1,9 Гц), 7,40 (1H, dd, J 7,5, 4,7 Гц), 3,93 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,15 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,22 мин, 215/217 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 16. 2-(2-Хлор-1-оксипиридин-3-ил)-N-метокси-N-метилацетамид

Промежуточный продукт 15 (270 мг, 1,25 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали с помощью МХПБК (324 мг, 1,88 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 дней реакционную смесь выливали непосредственно во флэш-колонку и хроматографировали (SiO₂; этилацетат → 5% метанол в этилацетате), и получали искомый продукт (265 мг) в виде белого твердого вещества.

δ_{H} (ДМСО- d_6) 8,39 (1H, dd, J 5,4, 2,5 Гц), 7,37-7,35 (2H, m), 3,98 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,15 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 1,81 мин, 231/233 (M+H)⁺.

Пример 1. Этил-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксилат

Гидрид натрия (650 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 16,2 ммоль) в течение 10 мин порциями прибавляли к смеси промежуточного продукта 1 (3,75 г, 13,5 ммоль) и этил-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетата (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (2,7 г, 13,5 ммоль) в ДМСО (25 мл). Когда замедлилось выделение газа, смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч затем выдерживали при КТ в течение ночи. Прибавляли воду (150 мл) и жидкость сливали с полученного твердого вещества. Твердую массу обрабатывали этанолом (40 мл) и получали мелкозернистую белую суспензию которую фильтровали, промывали этанолом (10 мл) и эфиром (2×15 мл) и сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (2,90 г, 48%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,40 (1H, s), 8,40-8,30 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J 1,9, 10,1 Гц), 7,70 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,55-7,49 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J 4,9, 8,0 Гц), 4,43 (2H, q, J 7,9 Гц), 1,41 (3H, t, J 7,9 Гц). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 5,27 мин, 443 (M+H)⁺.

Пример 2. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-метилтиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида

Триметилалюминий (1,5 мл 2 М раствора в гексане, 3,0 ммоль) прибавляли к раствору метиламина (1,5 мл 2 М раствора в ТГФ, 3,0 ммоль) в толуоле (5 мл). Через 5 мин прибавляли соединение примера 1 (250 мг, 0,60 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (75 мл) и HCl (10 мл, 2M) затем экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме и получали твердое вещество. Растирание с эфиром (30 мл) и фильтрование давало искомое соединение в виде почти белого твердого вещества (138 мг, 57%).

δ_{H} (CDCl₃) 11,13 (1H, br s), 8,25 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 7,80 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,46-7,42 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J 8,3, 8,3 Гц), 7,21 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 5,82 (1H, br s), 3,00 (3H, d, J 4,8 Гц). ЖХМС (ЭР⁻) ВУ 3,63 мин, 426 (M-H)⁻.

Пример 3. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N,N-диметилтиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида

Получали из соединения примера 1 (100 мг, 0,23 ммоль) и диметиламина (0,35 мл 2,0 М раствора в ТГФ, 0,7 ммоль) по методике примера 2. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (21 мг, 20%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,12 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Гц), 7,77 (1H, dd, J 1,6, 8,1 Гц), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,6 Гц), 7,48 (1H, dd, J 1,1, 1,9 Гц), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 7,15-7,10 (1H, m), 2,87 (6H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,29 мин, 442 (M+H)⁺.

Пример 4. N-(2-Фтор-4-йодфенил)-3-(морфолин-4-илкарбонил)тиено[2,3-b]пиридин-2-амин

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,60 ммоль) и морфолина (0,26 мл, 3 ммоль) по методике примера 2. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (215 мг, 78%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,22 (1H, br s), 8,34 (1H, dd, J 1,4, 4,6 Гц), 7,81 (1H, dd, J 1,4, 8,0 Гц), 7,68 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,50-7,46 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,6, 8,0 Гц), 7,13 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Гц), 3,54-3,48 (4H, m), 3,43-3,39 (4H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,17 мин, 484 (M+H)⁺.

Пример 5. N-(2-Фтор-4-йодфенил)-3-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]тиено[2,3-b]пиридин-2-амин

Триметилалюминий (1,5 мл 2М раствора в гексане, 3,0 ммоль) прибавляли к раствору 1-метилпиперазина (0,333 мл, 3,0 ммоль) в толуоле (5 мл). Через 10 мин прибавляли соединение примера 1 (250 мг, 0,60 ммоль) и толуол (2 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч. После охлаждения смесь нейтрализовывали с помощью NaOH (50 мл, 1M) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл + 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме и получали желтое твердое вещество. Растирание со смесью гексан/эфир (10:1, 30 мл) и фильтрование давало искомое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (245 мг, 87%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,13 (1H, br s), 8,37 (1H, br d, J 4,4 Гц), 7,79 (1H, br d, J 7,8 Гц), 7,67 (1H, br d, J 10,4 Гц), 7,47 (1H, br d, J 8,4 Гц), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,10 (1H, m), 3,30 (4H, br s), 2,21 (4H, br s), 2,14 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,09 мин, 497 (M+H)⁺.

Пример 6. 2-[(4-Бром-2-фторфенил)амино]-N-(2,3-дигидроксипропил)тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида

Триметилалюминий (0,95 мл 2М раствора в гексане, 1,90 ммоль) прибавляли к раствору 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанамина (249 мг, 1,9 ммоль) в толуоле (4 мл). Через 2 мин прибавляли промежуточный продукт 2 (150 мг, 0,38 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и HCl (5 мл, 2M), перемешивали, затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл) и ДХМ (25 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме и получали твердое вещество. Растирание со смесью эфир/гексан (1:3, 10 мл) и фильтрование давало искомое соединение в виде белого твердого вещества (95 мг, 57%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,64 (1H, br s), 8,36 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 8,20 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,89 (1H, dd, J

8,8, 8,8 Гц), 7,69 (1H, dd, J 2,1, 10,6 Гц), 7,58 (1H, dd, J 8,8, 8,8 Гц), 7,48-7,41 (2H, m), 4,86 (1H, d, J 5,0 Гц), 4,64 (1H, t, J 5,7 Гц), 3,72-3,66 (1H, m), 3,52-3,36 (3H, m), 3,31-3,22 (1H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,80 мин, 440 (M(⁷⁹Br)+H)⁺.

Пример 7. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-(2,3-дигидроксипропил)тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Получали из соединения примера 1 (150 мг, 0,34 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанамина (0,14 мл, 1,0 ммоль) по методике примера 6. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (94 мг, 57%).

δ_{H} (ДМСО-d₆) 10,68 (1H, s), 8,36-8,35 (1H, m), 8,20 (1H, dd, J 1,2, 8,2 Гц), 7,90-7,87 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J 1,7, 10,4 Гц), 7,62-7,59 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 4,86 (1H, d, J 5,0 Гц), 4,64 (1H, t, J 5,7 Гц), 3,72-3,64 (1H, m), 3,51-3,41 (3H, m), 3,40-3,34 (1H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,91 мин, 488 (M+H)⁺.

Пример 8. Этил-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксилат 7-оксид

Получали из промежуточного продукта 1 (2,38 г, 8,58 ммоль) и этил-(2-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)ацетата (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (1,85 г, 8,58 ммоль) по методике примера 1. Искомое соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества (3,10 г, 79%).

δ_{H} (ДМСО-d₆) 10,31 (1H, br s), 8,20 (1H, d, J 5,9 Гц), 7,94 (1H, d, J 7,8 Гц), 7,89 (1H, dd, J 1,8, 10,0 Гц), 7,72 (1H, d, J 8,4 Гц), 7,55-7,46 (2H, m), 4,41 (2H, q, J 8,4 Гц), 1,40 (3H, t, J 7,1 Гц). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,44 мин, 459 (M+H)⁺.

Пример 9. N-(2,3-Дигидроксипропил)-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид 7-оксид

Получали из соединения примера 8 (200 мг, 0,43 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанамина (0,18 мл, 1,3 ммоль) по методике примера 6. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (32 мг, 15%).

δ_{H} (ДМСО-d₆) 10,60 (1H, s), 8,22 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,84-7,76 (2H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 4,78 (1H, d, J 4,9 Гц), 4,64 (1H, t, J 5,6 Гц), 3,70-3,60 (1H, m), 3,50-3,15 (4H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,37 мин, 502 (M-H)⁻.

Пример 10. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил

К раствору (2-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрила (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (700 мг, 4,59 ммоль) и промежуточного продукта 1 (1,28 г, 4,60 ммоль) в сухом ДМСО (15 мл) прибавляли гидрид натрия (202 мг, 60% в минеральном масле, 5,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и твердый осадок отфильтровывали и промывали смесью вода/этанол (2:1 смесь, 50 мл), а затем диэтиловый эфир/гексан (смесь 1:1, 20 мл). Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу и перекристаллизовывали из смеси этанол/вода и получали искомое соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества (800 мг, 45%).

δ_{H} (ДМСО-d₆) 10,40 (1H, s), 8,37 (1H, dd, J 1,3, 4,6 Гц), 7,83-7,81 (2H, m), 7,64 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,44 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 7,33 (1H, dd, J 8,3, 8,3 Гц). ЖХМС ВУ 3,08 мин, (ЭР⁻) 394 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 396 (M+H)⁺.

Пример 11. Амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Раствор соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) в этаноле (5 мл) прибавляли к жидкому аммиаку (15 мл) и смесь нагревали в аппарате Парра при 95°C и давлении 800 фунт-сила/дюйм в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и получали коричневый маслообразный остаток. Повторное растирание с этанолом и ДХМ давало искомое соединение в виде белого твердого вещества (18 мг).

δ_{H} (ДМСО-d₆) 11,20 (1H, bs), 8,34 (1H, d, J 3,4 Гц), 8,20 (1H, dd, J 8,2, 1,3 Гц), 7,76 (1H, dd, J 10,4, 1,8 Гц), 7,62 (1H, d, J 8,2 Гц), 7,57 (2H, br s), 7,49-7,39 (2H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,11 мин, 412 (M+H)⁺.

Пример 12. [2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил](пирролидин-1-ил)метанол

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,60 ммоль) и пирролидина (0,25 мл, 3 ммоль) по методике примера 2. Искомое соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества (136 мг, 51%).

δ_{H} (ДМСО-d₆) 9,21 (1H, br s), 8,35 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Гц), 7,81 (1H, dd, J 1,6, 8,1 Гц), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,50-7,46 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,13 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Гц), 3,32-3,30 (4H, m), 1,78-1,73 (4H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,32 мин, 468 (M+H)⁺.

Пример 13. (3-Гидроксипропил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Соединение примера 1 (500 мг, 1,13 ммоль) растворяли в сухом толуоле (6 мл) в атмосфере азота. К этому раствору в течение 5 мин прибавляли триметилалюминий (2,83 мл 2М раствора в гексане, 5,66 ммоль). Через 10 мин прибавляли раствор промежуточного продукта 3 (1,07 г, 5,66 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и обрабатывали с помощью 2М HCl (10 мл) и воды (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), затем органические фазы сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в метаноле (30 мл), обрабатывали с помощью 2М HCl (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме, обрабатывали с помощью 2М NaOH (20 мл) и экстрагировали этилацетатом

(3×50 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и летучие вещества удаляли в вакууме. Оставшееся твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу и получали искомое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (100 мг, 19%).

δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,75 (1H, br s), 8,35 (1H, m), 8,17 (1H, d, J 7,9 Гц), 8,01 (1H, br s), 7,75 (1H, d, J 10,1 Гц), 7,59 (1H, d, J 8,1 Гц), 7,44-7,41 (2H, m), 4,55 (1H, t, J 5,1 Гц), 3,54-3,48 (2H, m), 3,41-3,34 (2H, m), 1,75-1,67 (2H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,22 мин, 472 (M+H)⁺.

Пример 14. (2(S),3-Дигидроксипропил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из соединения примера 1 (1,0 г, 2,26 ммоль) и (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламина (1,48 г, 11,3 ммоль) по методике примера 6. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (425 мг, 39%).

δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,67 (1H, bs), 8,36 (1H, d, J 3,8 Гц), 8,20 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,88 (1H, bs), 7,76 (1H, d, J 10,5 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,46-7,40 (2H, m), 4,86 (1H, d, J 5,0 Гц), 4,64 (1H, t, J 5,7 Гц), 3,72-3,67 (1H, m), 3,52-3,38 (3H, m), 3,30-3,22 (1H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,91 мин, 488 (M+H)⁺.

Пример 15. (2(R),3-Дигидроксипропил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из соединения примера 1 (500 мг, 1,13 ммоль) и (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламина (655 г, 4,52 ммоль) по методике примера 6. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (100 мг, 18%).

δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,67 (1H, bs), 8,36 (1H, d, J 3,8 Гц), 8,20 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,88 (1H, bs), 7,76 (1H, d, J 10,5 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,46-7,40 (2H, m), 4,86 (1H, d, J 5,0 Гц), 4,64 (1H, t, J 5,7 Гц), 3,72-3,67 (1H, m), 3,52-3,38 (3H, m), 3,30-3,22 (1H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,91 мин, 488 (M+H)⁺.

Пример 16.

Метиламид 2-[(4-бром-2-фторфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 2 (150 мг, 0,38 ммоль) и 2М раствора метиламина в ТГФ (0,95 мл, 1,9 ммоль) по методике примера 2. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (125 мг, 87%). δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,83 (1H, bs), 8,35 (1H, dd, J 1,4, 4,6 Гц), 8,18 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,92 (1H, bs), 7,69 (1H, dd, J 2,1, 10,6 Гц), 7,59 (1H, dd, J 8,8, 8,8 Гц), 7,48-7,43 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J 8,2, 4,6 Гц), 2,83 (3H, d, 74,5 Гц). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,45 мин, 380/382 [Br⁷⁹/Br⁸¹] (M+H)⁺.

Пример 17. Этиловый эфир 2-[(4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из этил-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетата (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (750 мг, 3,8 ммоль) и 4-йодфенилизотиоцианата (1,0 г, 3,8 ммоль) по методике примера 1. Искомое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (800 мг, 50%). δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,34 (1H, br s), 8,33-8,30 (2H, m), 7,79 (2H, dt, 72,0, 6,7 Гц), 7,43-7,31 (3H, m), 4,40 (2H, q, J 7,1 Гц), 1,40 (3H, t, J 7,1 Гц). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 4,31 мин, 425 (M+H)⁺.

Пример 18. 2-[(4-Йод-2-метилфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 8 (429 мг, 3,28 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрила (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (500 мг, 3,28 ммоль) в ДМСО (20 мл) прибавляли гидрид натрия (164 мг, 4,1 ммоль). После завершения выделения газов реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 80°C. После этого реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Органические вещества сушили (Na₂SO₄) и затем выпаривали в вакууме и получали коричневый остаток. Колоночная хроматография (SiO₂, 5:1 гексан:EtOAc) давала искомое соединение в виде желтого порошкообразного вещества (198 мг, 15%).

δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,11 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,75 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J 1,7, 8,1 Гц), 7,39 (1H, dd, J 8,1, 4,8 Гц), 7,19 (1H, d, J 8,3 Гц), 2,24 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,68 мин, 392 (M+H)⁺.

Пример 19. 2-[(4-Бром-2-фторфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил

4-Бром-2-фтор-1-изотиоцианатобензол (250 мг, 1,08 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрил (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (165 мг, 1,08 ммоль) перемешивали в ДМСО (20 мл) и порциями прибавляли гидрид натрия (52 мг, 1,3 ммоль). После завершения выделения газов реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 80°C. После этого реакционную смесь прибавляли ко льду (50 мл) и образовывался осадок. Его отфильтровывали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH 10, 2-3 мин) и получали искомое соединение в виде белого порошкообразного вещества (30 мг, 9%).

δ_{H} (ДМСО-*d*₆) 10,45 (1H, s), 8,31 (1H, d, J 3,9 Гц), 7,75 (2H, m), 7,51-7,38 (3H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,49 мин, 350 (M+H)⁺.

Пример 20. 2-[(2-Хлор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил

Промежуточный продукт 9 (300 мг, 1,01 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрил (D. H. Bremner et al., Synthesis, 1997, 949) (165 мг, 1,01 ммоль) перемешивали вместе с ДМСО (20 мл) и порциями прибавляли гидрид натрия (48 мг, 1,21 ммоль). После завершения выделения газов реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 80°C. После этого реакционную смесь прибавляли ко льду (50 мл) и затем экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл), затем сушили (Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме и получали желтый остаток. Этот остаток обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 1:4

EtOAc:гексан) и получали искомое соединение в виде желтого порошкообразного вещества (118 мг, 28%).

δ_{H} (DMSO- d_6) 10,38 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,8 Гц), 8,00 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,80 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J 8,0, 4,8 Гц), 7,35 (1H, d, J 8,3 Гц). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 3,70 мин, 412 (M+H) $^+$.

Пример 21. (2-Амино-2-метилпропил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Триметилалюминий (2,85 мл 2М раствора в гексане, 5,7 ммоль) прибавляли к раствору 1,2-диамино-2-метилпропана (498 мг, 5,7 ммоль) в толуоле (5 мл). Через 10 мин прибавляли соединение примера 1 (500 мг, 1,13 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения реакцию останавливали 10% раствором гидроксида натрия (75 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме и получали твердое вещество. Растирание с гексанами (30 мл) и фильтрование давало искомое соединение в виде желтого твердого вещества (248 мг, 45%).

δ_{H} (DMSO- d_6) 10,72 (1H, m), 8,43 (1H, dd, J 1,7, 8,0 Гц), 7,84 (1H, dd, J 1,7, 4,7 Гц), 7,80-7,40 (2H, s), 7,46-7,35 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 3,40 (2H, d, J 5,7 Гц), 1,25 (6H, s). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,23 мин, 501 (M+H) $^+$.

Пример 22. [(4R)-2,2-Диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси]амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

1-(3-Диметиламинопропил)-3-карбодимидгидрохлорид (131 мг, 0,68 ммоль) прибавляли к раствору промежуточного продукта 7 (142 мг, 0,34 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (93 мг, 0,68 ммоль), N-метилморфолина (0,10 мл, 0,94 ммоль) и (4R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметоксиламина (WO 02/006213) (101 мг, 0,68 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, затем выливали в EtOAc (25 мл). Раствор органических веществ промывали насыщенным рассолом (2×25 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали коричневое твердое вещество. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 2:1 гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение в виде бледно-желтого порошкообразного вещества (135 мг, 95%).

δ_{H} (DMSO- d_6) 10,98 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,28-8,26 (1H, m), 7,94-7,91 (1H, m), 7,48-7,46 (2H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J 4,8, 8,2 Гц), 4,46-4,40 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J 3,8, 11,7 Гц), 4,11-4,01 (2H, m), 3,79 (1H, dd, J 7,0, 8,3 Гц), 1,15 (3H, s), 1,10 (3H, s). ЖХМС ВУ 3,38 мин, (ЭР^-) 542 (M-H) $^-$, (ЭР^+) 544 (M+H) $^+$.

Пример 23. [(2R)-2,3-Дигидроксипропокс]амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Раствор соединения примера 22 (125 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) обрабатывали с помощью 10% водного раствора HCl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч при КТ, затем разбавляли с помощью EtOAc (25 мл). Раствор органических веществ промывали насыщенным рассолом (2×25 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде белого порошкообразного вещества, которое промывали с помощью EtOAc, затем гексанами и сушили с отсасыванием (76 мг, 66%).

δ_{H} (DMSO- d_6) 11,31 (1H, s), 10,33 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, m), 8,12-8,09 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 7,63-7,60 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 4,89-4,88 (1H, m), 4,62-4,59 (1H, m), 3,99-3,97 (1H, m), 3,85-3,80 (2H, m), 3,43 (2H, m). ЖХМС ВУ 3,38 мин, (ЭР^-) 502 (M-H) $^-$, (ЭР^+) 504 (M+H) $^+$.

Пример 24. Трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}пиперидин-4-ил)-карбаминовой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 4-(BOC-амино)пиперидина (145 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Искомое соединение выпаривали из эфира и получали бесцветное твердое вспененное вещество (111 мг, 51%).

δ_{H} (CDCl_3 , содержит поворотные изомеры) 9,17 (0,64H, s), 8,90 (0,36H, s), 8,39-8,37 (1H, m), 7,75-7,73 (0,36H, m), 7,66-7,63 (0,64H, m), 7,53-7,50 (2H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,31-7,28 (1H, m), 4,57 (0,36H, m), 4,40 (0,64H, m), 4,20-4,15 (1,28H, m), 4,03-3,98 (0,72H, m), 3,72 (1H, m), 3,16-3,08 (2H, m), 2,05-2,00 (2H, m), 1,47 (3,2H, s), 1,44 (5,8H, s), 1,36-1,28 (2H, m). ЖХМС ВУ 3,36 мин, (ЭР^-) 595 (M-H) $^-$, (ЭР^+) 597 (M+H) $^+$.

Пример 25. (4-Аминопиперидин-1-ил)амиддигидрохлорид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Раствор соединения примера 24 (99 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали с помощью 4М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтую смолу, которую растворяли в воде (25 мл). Водный раствор промывали эфиром (2×25 мл) и затем выпаривали в вакууме. Полученную смолу растирали с эфиром и получали искомое соединение в виде желтого порошкообразного вещества (89 мг, 94%).

δ_{H} (DMSO- d_6), содержит поворотные изомеры) 9,24 (0,5H, s), 9,14 (0,5H, s), 8,38-8,37 (1H, m), 8,13 (3H, br s), 7,82-7,75 (1H, m), 7,72-7,66 (1H, m), 7,55-7,47 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,23-7,10 (1H, m), 4,02 (2H, br m), 3,25 (1H, br m), 3,06-2,98 (1H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 1,93-1,89 (2H, m), 1,43 (2H, br m). ЖХМС ВУ 2,86 мин, (ЭР^+) 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 26. (2-Гидрокси-1-метилэтил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), *N*-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 2-аминопропанола (0,06 мл, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 1:1 гексаны/ EtOAc) и получали искомое соединение, которое перекристаллизовывали из смеси EtOAc /гексаны и получали бежевое порошкообразное вещество (56 мг, 33%).

δ_{H} (DMSO- d_6) 10,45 (1H, s), 8,37-8,36 (1H,), 8,16-8,13 (1H, m), 7,76-7,71 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,46-7,36 (2H, m), 4,78 (1H, t, J 5,6 Гц), 4,10-4,03 (1H, m), 3,52-3,35 (2H, m), 1,13 (3H, d, J 6,7 Гц). ЖХМС ВУ 3,46 мин, (ЭР^+) 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 27. Трет-бутиловый эфир 3-[(2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)амино]метил]азетидин-1-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), *N*-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 1-*BOC*-3-(аминометил)азетидина (135 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 3:2 гексаны/ EtOAc) и получали искомое соединение, которое перекристаллизовывали из смеси эфир/гексаны и получали порошкообразное вещество кремового цвета (116 мг, 55%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,37 (1H, dd, J 1,3, 4,7 Гц), 7,84 (1H, dd, J 1,3, 8,2 Гц), 7,56-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 6,08 (1H, m), 4,14-4,09 (2H, m), 3,77-3,73 (4H, m), 2,94-2,92 (1H, m), 1,46 (9H, s). ЖХМС ВУ 3,68 мин, (ЭР^-) 581 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, (ЭР^+) 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 28. Трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил}азетидин-3-илметил)карбаминовой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), *N*-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 3-(*BOC*-аминометил)азетидина (135 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Искомое соединение выпаривали из эфира и получали бесцветное твердое вспененное вещество (75 мг, 36%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,25 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,67 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,46-7,41 (2H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 4,59 (1H, br s), 4,15-4,09 (2H, m), 3,80-3,75 (2H, m), 3,32 (2H, m), 2,78-2,74 (1H, m), 1,35 (9H, s). ЖХМС ВУ 3,41 мин, (ЭР^-) 581 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, (ЭР^+) 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 29. Трет-бутиловый эфир 3-[(2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)амино]азетидин-1-карболовой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), *N*-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 1-*BOC*-3-аминоазетидина (125 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Искомое соединение перекристаллизовывали из смеси эфир/гексаны и получали порошкообразное вещество кремового цвета (116 мг, 57%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,38 (1H, dd, J 1,2, 4,7 Гц), 7,90 (1H, dd, J 1,2, 8,1 Гц), 7,56-7,53 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 6,19 (1H, d, J 6,9 Гц), 4,89-4,84 (1H, m), 4,44-4,38 (2H, m), 3,93-3,88 (2H, m), 1,48 (9H, s). ЖХМС ВУ 3,66 мин, (ЭР^-) 567 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, (ЭР^+) 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 30. [3-(Аминометил)азетидин-1-ил]-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил}метанон

Раствор соединения примера 28 (65 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (7 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтую смолу, которую растворяли в воде (25 мл) и подщелачивали до pH 10 карбонатом натрия. Водный раствор экстрагировали 5% метанолом в ДХМ (4×25 мл) и экстракты объединяли, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 4:1 ДХМ/метанол) и получали искомое соединение в виде смолообразного твердого вещества, которое растирали с эфиром и получали порошкообразное вещество кремового цвета (34 мг, 63%).

δ_{H} (DMSO- d_6) 8,31 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J 1,5, 10,5 Гц), 7,55 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,6, 8,1 Гц), 7,29-7,24 (1H, m), 4,88 (2H, br s), 4,03-3,97 (2H, m), 3,71-3,67 (2H, m), 2,65 (1H, m), 2,70-2,68 (2H, m). ЖХМС ВУ 2,93 мин, (ЭР^-) 481 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, (ЭР^+) 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 31. [(2R)-Пирролидин-2-илметил]амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Раствор промежуточного продукта 10 (135 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали с помощью 4M HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтую смолу, которую растворяли в воде (25 мл). Водный раствор промывали эфиром (2×25 мл), затем подщелачивали до pH 11 25% водным раствором гидроксида аммония. Водный раствор экстрагировали с помощью ДХМ (2×25 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 91:8:1 ДХМ/метанол/25% водный раствор гидроксида аммония) и получали искомое соединение, которое в течение ночи сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода, и получали порошкообразное вещество кремового цвета (73 мг, 65%).

δ_H (ДМСО-d₆) 10,63 (1H, s), 9,12 (1H, br s), 8,37 (1H, dd, J 1,7, 8,0 Гц), 7,84 (1H, dd, J 1,7, 4,7 Гц), 7,47 (1H, dd, J 2,0, 10,4 Гц), 7,42-7,38 (1H, m), 7,17-7,11 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 3,68-3,61 (1H, m), 3,51-3,49 (2H, m), 3,17-3,12 (2H, m), 2,28-1,62 (4H, m). ЖХМС ВУ 2,42 мин, (ЭР⁻) 495 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 497 (M+H)⁺.

Пример 32. [(2S)-Пирролидин-2-илметил]амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 11 (139 мг, 0,23 ммоль) по методике примера 31. Искомое соединение получали в виде кремового порошкообразного вещества (81 мг, 70%).

δ_H (ДМСО-d₆) 10,63 (1H, s), 9,12 (1H, br s), 8,37 (1H, dd, J 1,7, 8,0 Гц), 7,84 (1H, dd, J 1,7, 4,7 Гц), 7,47 (1H, dd, J 2,0, 10,4 Гц), 7,42-7,38 (1H, m), 7,17-7,11 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 3,68-3,61 (1H, m), 3,51-3,49 (2H, m), 3,17-3,12 (2H, m), 2,28-1,62 (4H, m). ЖХМС ВУ 2,42 мин, (ЭР⁻) 495 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 497 (M+H)⁺.

Пример 33. Трет-бутиловый эфир (3S)-3-({2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}амино)пиперидин-1-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (S)-1-BOC-3-аминопиперидина (145 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Искомое соединение получали в виде желтого смолообразного твердого вещества (131 мг, 61%).

δ_H (CDCl₃) 11,34 (1H, s), 8,36-8,34 (1H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 7,55-7,52 (2H, m), 7,45-7,42 (1H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 5,32 (1H, br s), 4,31 (1H, m), 3,83-3,78 (2H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,17 (1H, m), 1,89-1,73 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,47 (9H, s). ЖХМС ВУ 4,04 мин, (ЭР⁺) 597 (M+H)⁺.

Пример 34. (3R)-3-({2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}амино)-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (R)-1-BOC-3-аминопиперидина (145 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Искомое соединение получали в виде бледно-розового смолообразного твердого вещества (136 мг, 63%).

δ_H (CDCl₃) 11,34 (1H, s), 8,36-8,34 (1H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 7,55-7,52 (2H, m), 7,45-7,42 (1H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 5,32 (1H, br s), 4,31 (1H, m), 3,83-3,78 (2H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,17 (1H, m), 1,89-1,73 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,47 (9H, s). ЖХМС ВУ 4,03 мин, (ЭР⁺) 597 (M+H)⁺.

Пример 35. [(3S)-Пиперидин-3-ил]амиддигидрохлорид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Раствор соединения примера 33 (120 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали с помощью 4M HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого смолообразного твердого вещества, которое растирали с эфиром и получали желтое порошкообразное вещество (112 мг, 98%).

δ_H (ДМСО-d₆) 10,38 (1H, s), 9,04-8,92 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J 1,3, 4,6 Гц), 8,17-8,14 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Гц), 7,61-7,58 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J 4,6, 8,2 Гц), 7,42-7,36 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,34-3,31 (1H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,94-2,79 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,74-1,61 (2H, m). ЖХМС ВУ 2,38 мин, (ЭР⁺) 497 (M+H)⁺.

Пример 36. [(3R)-Пиперидин-3-ил]амиддигидрохлорид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из соединения примера 34 (126 мг, 0,21 ммоль) по методике примера 35. Искомое соединение получали в виде желтого порошкообразного вещества (115 мг, 96%).

δ_H (ДМСО-d₆) 10,38 (1H, s), 9,04-8,92 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J 1,3, 4,6 Гц), 8,17-8,14 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Гц), 7,61-7,58 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J 4,6, 8,2 Гц), 7,42-7,36 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,34-3,31 (1H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,94-2,79 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,74-1,61 (2H, m). ЖХМС ВУ 2,38 мин, (ЭР⁺) 497 (M+H)⁺.

Пример 37. Трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}-(3R)-пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (R)-3-(BOC-амино)пирролидина (186 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 3:2 гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение, которое выпаривали из эфира и получали бесцветное твердое вспененное вещество (110 мг, 52%).

δ_{H} (CDCl₃) 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,56 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,43-7,39 (2H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 4,50 (1H, br s), 4,16-4,14 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J 6,2, 11,8 Гц), 3,63-3,56 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J 5,1, 11,8 Гц), 2,19-2,12 (1H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,35 (9H, s). ЖХМС ВУ 3,33 мин, (ЭР⁻) 581 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 583 (M+H)⁺.

Пример 38. Трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}-(3S)-пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (S)-3-(BOC-амино)пирролидина (186 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 37. Искомое соединение получали в виде бесцветного твердого вспененного вещества (125 мг, 59%).

δ_{H} (CDCl₃) 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,56 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,43-7,39 (2H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 4,50 (1H, br s), 4,16-4,14 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J 6,2, 11,8 Гц), 3,63-3,56 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J 5,1, 11,8 Гц), 2,19-2,12 (1H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,35 (9H, s). ЖХМС ВУ 3,33 мин, (ЭР⁻) 581 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 583 (M+H)⁺.

Пример 39. Трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}азетидин-3-ил)-карбаминовой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 3-(BOC-амино)азетидина (125 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 3:1 гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение, которое выпаривали из эфира и получали порошкообразное вещество кремового цвета (100 мг, 49%).

δ_{H} (CDCl₃) 10,11 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,76 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,55-7,51 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 4,95 (1H, br s), 4,52 (1H, br s), 4,46-4,40 (2H, m), 4,01-3,96 (2H, m), 1,45 (9H, s). ЖХМС ВУ 3,47 мин, (ЭР⁻) 567 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 569 (M+H)⁺.

Пример 40. Трет-бутиловый эфир 4-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}аминопиперидин-1-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 4-амино-1-BOC-пиперидина (145 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт адсорбировали на SiO₂ и обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 2:1 гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение, которое выпаривали из эфира и получали чешуйки кремового цвета (97 мг, 45%).

δ_{H} (CDCl₃) 11,18 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 7,81 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,55-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 5,74 (1H, d, J 7,6 Гц), 4,27-4,20 (1H, m), 4,15-4,11 (2H, m), 3,03-2,96 (2H, m), 2,15-2,10 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,45 (2H, m). ЖХМС ВУ 3,95 мин, (ЭР⁻) 567 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 569 (M+H)⁺.

Пример 41. [(3R)-3-Аминопирролидин-1-ил]-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}метанон

Получали из соединения примера 37 (100 мг, 0,17 ммоль) по методике примера 35. Искомое соединение получали в виде желтого порошкообразного вещества (100 мг, количественный выход).

δ_{H} (DMCO-d₆) 9,29 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 8,29 (3H, s), 7,91-7,89 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Гц), 7,55-7,52 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,24-7,19 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,70-3,58 (2H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 2,01-1,97 (1H, m). ЖХМС ВУ 2,24 мин, (ЭР⁻) 481 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 483 (M+H)⁺.

Пример 42. [(3S)-3-Аминопирролидин-1-ил]-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}метанон

Получали из соединения примера 38 (115 мг, 0,20 ммоль) по методике примера 35. Искомое соединение получали в виде желтого порошкообразного вещества (109 мг, 99%).

δ_{H} (DMCO-d₆) 9,29 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 8,29 (3H, s), 7,91-7,89 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Гц), 7,55-7,52 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,24-7,19 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,70-3,58 (2H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 2,01-1,97 (1H, m). ЖХМС ВУ 2,24 мин, (ЭР⁻) 481 (M-H)⁻,

(ЭР⁺) 483 (М+Н)⁺.

Пример 43. (Пиперидин-4-ил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-б]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из соединения примера 40 (87 мг, 0,15 ммоль) по методике примера 35. Искомое соединение получали в виде желтого порошкообразного вещества (80 мг, 96%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,31 (1H, s), 8,84 (1H, m), 8,68 (1H, m), 8,38 (1H, dd, J 1,3, 4,6 Гц), 8,24 (1H, d, J 7,5 Гц), 8,09 (1H, dd, J 1,3, 8,2 Гц), 7,74 (1H, dd J 1,8, 10,5 Гц), 7,59-7,57 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 7,39-7,34 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,32-3,27 (2H, m), 3,03-2,87 (2H, m), 2,00-1,97 (2H, m), 1,82-1,71 (2H, m). ЖХМС ВУ 2,40 мин, (ЭР⁺) 495 (М-Н)⁻, (ЭР⁺) 497 (М+Н)⁺.

Пример 44. (3-Аминоазетидин-1-ил)-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-б]пиридин-3-ил}метанол

Получали из соединения примера 39 (90 мг, 0,16 ммоль) по методике примера 30. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтую смолу, которую растворяли в метаноле (5 мл) и воде (5 мл) и подщелачивали до pH 10 25% водным раствором гидроксида аммония. Водный раствор концентрировали в вакууме над SiO₂, и неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 95:4:1 ДХМ/ метанол/25% водный раствор гидроксида аммония). Искомое соединение в течение ночи сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/метанол/вода и получали порошкообразное вещество кремового цвета (31 мг, 42%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 8,33 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,94 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,73 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,54 (1H, ddd, J 0,9, 0,9, 8,4 Гц), 7,38 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,31-7,26 (1H, m), 4,23-4,11 (2H, m), 3,72-3,59 (3H, m). ЖХМС ВУ 3,00 мин, (ЭР⁺) 467 (М-Н)⁻, (ЭР⁺) 469 (М+Н)⁺.

Пример 45. Бис(2-гидроксиэтил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-б]пиридин-3-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и диэтанолamina (76 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, EtOAc, дважды) и получали искомое соединение, которое в течение ночи сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали порошкообразное вещество кремового цвета (62 мг, 34%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 8,79 (1H, br s), 8,38 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,77 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,69-7,46 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,18-7,12 (1H, m), 4,83 (2H, br s), 3,30 (8H, s). ЖХМС ВУ 3,01 мин, (ЭР⁺) 502 (М+Н)⁺.

Пример 46. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-б]пиридин-3-ил}-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-метанол

Получали из промежуточного продукта 7 (225 мг, 0,54 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (147 мг, 1,08 ммоль), N-метилморфолина (0,16 мл, 1,48 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (208 мг, 1,08 ммоль) и 3-гидроксиазетидингидрохлорида (120 мг, 1,08 ммоль) по методике примера 22. После хроматографии, искомое соединение перекристаллизовывали из смеси метанол/эфир и получали белое порошкообразное вещество (125 мг, 49%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,60 (1H, s), 8,35-8,34 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J 1,4, 8,1 Гц), 7,75-7,71 (1H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 5,68 (1H, d, J 6,0 Гц), 4,47-4,44 (1H, m), 4,21-4,16 (2H, m), 3,79-3,74 (2H, m). ЖХМС ВУ 3,31 мин, (ЭР⁺) 470 (М+Н)⁺.

Пример 47. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-б]пиридин-3-ил}-(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил}метанол

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (R)-3-гидроксипирролидина (63 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. После хроматографии, искомое соединение в течение ночи сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали порошкообразное вещество кремового цвета (116 мг, 66%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,20 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,81 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,50-7,47 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,17-7,11 (1H, m), 4,91 (1H, s), 4,22 (1H, s), 3,54-3,30 (3H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 1,90-1,74 (2H, m). ЖХМС ВУ 3,18 мин, (ЭР⁺) 484 (М+Н)⁺.

Пример 48. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-б]пиридин-3-ил}-(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил}метанол

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (S)-3-гидроксипирролидина (63 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 47. Искомое соединение получали в виде кремового порошкообразного вещества (105 мг, 60%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,20 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,81 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,67 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,50-7,47 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,17-7,11 (1H, m), 4,91 (1H, s), 4,22 (1H, s), 3,54-3,30

(3H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 1,90-1,74 (2H, m). ЖХМС ВУ 3,17 мин, (ЭР⁺) 484 (M+H)⁺.

Пример 49. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[2-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил]метанол

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и 2-пиперидинметанола (83 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. После хроматографии, искоемое соединение перекристаллизовывали из смеси EtOAc/гексаны и получали бледно-желтое порошкообразное вещество (44 мг, 24%).

δ_{H} (ДМСO-d₆, 130°C) 8,38 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,83 (1H, dd, J 1,5, 8,0 Гц), 7,59 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,47 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 7,16 (1H, dd, J 8,8, 8,8 Гц), 4,30 (1H, br s), 4,21 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,65-3,60 (1H, m), 3,51-3,47 (1H, m), 3,03-2,97 (1H, m), 1,74-1,72 (1H, m), 1,65-1,56 (4H, m), 1,37 (1H, m). ЖХМС ВУ 2,86 мин, (ЭР⁻) 510 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 512 (M+H)⁺.

Пример 50. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(3S)-3-(гидроксиметил)-морфолин-4-ил]метанол

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (3S)-3-(гидроксиметил)морфолина (85 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. После хроматографии, искоемое соединение в течение ночи сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали порошкообразное вещество кремового цвета (81 мг, 44%).

δ_{H} (ДМСO-d₆, 120°C) 8,37-8,36 (1H, m), 7,85-7,83 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J 1,8, 10,5 Гц), 7,49-7,47 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 7,15 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Гц), 3,99 (1H, m), 3,85 (1H, d, J 11,6 Гц), 3,80-3,77 (1H, m), 3,70-3,67 (1H, m), 3,65-3,56 (2H, m), 3,48-3,45 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,27-3,21 (1H, m). ЖХМС ВУ 2,60 мин, (ЭР⁻) 512 (M-H)⁻, (ЭР⁺) 514 (M+H)⁺.

Пример 51. Трет-бутиловый эфир 4-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

Получали из промежуточного продукта 7 (150 мг, 0,36 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (98 мг, 0,72 ммоль), N-метилморфолина (0,11 мл, 0,99 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-карбодиимидгидрохлорида (139 мг, 0,72 ммоль) и (2R)-4-BOC-2-(гидроксиметил)пиперазина (157 мг, 0,72 ммоль) по методике примера 22. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 1:1 гексаны/EtOAc) и получали искоемое соединение, которое выпаривали из эфира и получали бледно-розовое твердое вспененное вещество (95 мг, 43%).

δ_{H} (ДМСO-d₆, 120°C) 8,53 (1H, br s), 8,38-8,37 (1H, m), 7,86-7,84 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J 1,7, 10,5 Гц), 7,49 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,36 (1H, dd, J 4,7, 8,0 Гц), 7,19-7,15 (1H, dd, J 8,5, 8,7 Гц), 4,52 (1H, br s), 4,16 (1H, m), 3,95 (1H, d, J 13,5 Гц), 3,88-3,81 (2H, m), 3,49-3,43 (2H, m), 3,14-3,10 (1H, m), 3,02-2,95 (1H, m), 1,43 (9H, s). ЖХМС ВУ 2,98 мин, (ЭР⁺) 613 (M+H)⁺.

Пример 52. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-7-оксид

Соединение примера 8 (250 мг, 0,55 ммоль) суспендировали в смеси этанола (20 мл) и воды (10 мл). Прибавляли гидрат гидроксида лития (24,0 мг, 0,57 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. После концентрирования и сушки вымораживанием смесь очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан, затем 2% MeOH в дихлорметане). Искоемое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (50 мг, 24%).

δ_{H} (ДМСO-d₆) 9,42 (1H, br s), 8,13 (1H, dd, J 0,7, 6,2 Гц), 7,69 (1H, dd, J 1,9, 10,7 Гц), 7,54-7,51 (2H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 6,73 (1H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,84 мин, 387 (M+H)⁺.

Пример 53. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и 4-(2-аминоэтил)морфолина (292 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (5% метанола, 95% дихлорметана) искоемое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (140 мг, 47%).

δ_{H} (CDCl₃) 11,43 (1H, br s), 8,36 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 8,03 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,55-7,51 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J 8,2, 8,2 Гц), 7,32 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 6,84 (1H, br s), 3,80-3,77 (4H, m), 3,67-3,62 (2H, m), 2,73-2,69 (2H, m), 2,62-2,59 (4H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,37 мин, 527 (M+H)⁺.

Пример 54. 2-[4-(2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил]этанол

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и N-(2-гидроксиэтил)пиперазина (292 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (5% метанола, 95% дихлорметана) искоемое соединение получали в виде белого твердого вещества (86 мг, 29%).

δ_{H} (ДМСO-d₆) 9,13 (1H, br s), 8,36 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,80 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,68 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,49-7,45 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,10 (1H, dd, J 8,7, 8,7 Гц), 4,37 (1H, t, J 5,4 Гц), 3,50-3,40 (6H, m), 2,37-2,33 (6H, m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,16 мин, 527 (M+H)⁺.

Пример 55. 3-(1,4-Диазепан-1-илкарбонил)-N-(2-фтор-4-йодфенил)тиено [2,3-b]пиридин-2-амин

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и гомопиперазина (224 мг, 2,24 ммоль) по

методике примера 5. После хроматографии (10-15% метанола в дихлорметане) искомое соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества (180 мг, 64%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,99 (1H, br s), 8,34 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Гц), 7,74 (1H, dd, J 6, 8,1 Гц), 7,47-7,43 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J 8,5, 8,5 Гц), 7,28-7,22 (1H, m), 4,30-4,10 (1H, br m), 3,95-3,80 (1H, br m), 3,39-2,86 (6H, br m), 2,17-1,77 (3H, br m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,17 мин, 497 (M+H)⁺.

Пример 56. N-[3-(Диметиламино)-2,2-диметилпропил]-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и N,N,2,2-тетраметил-1,3-пропандиамина (292 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (5% метанола, 95% дихлорметана) искомое соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества (60 мг, 20%). δ_{H} (DMSO-d_6) 10,81 (1H, br s), 9,10 (1H, br s), 8,24-8,21 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,55-7,52 (1H, m), 7,37-7,31 (2H, m), 3,29-3,27 (2H, m), 2,50-2,37 (8H, br m), 0,96 (6H, s). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,39 мин, 527 (M+H)⁺.

Пример 57. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и 4-(3-аминопропил)морфолина (323 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (5% метанола, 95% дихлорметана) искомое соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества (115 мг, 38%).

δ_{H} (CDCl_3) 11,29 (1H, br s), 8,36 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 7,99 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,63-7,51 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,12 (1H, br s), 3,70-3,64 (2H, m), 3,60-3,56 (4H, m), 2,58-2,54 (2H, m), 2,49-2,46 (4H, m), 1,90-1,82 (2H, m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,34 мин, 541 (M+H)⁺.

Пример 58. N-(2-Фтор-4-йодфенил)-3-(пиперазин-1-илкарбонил)тиено[2,3-b]пиридин-2-амин

Пиперазин (3,90 г, 45,2 ммоль) растворяли в сухом толуоле (100 мл) в атмосфере азота. Смесь помещали на водяную баню при 20°C и медленно прибавляли триметилалюминий (2,0М в толуоле, 22,6 мл, 45,2 ммоль). Через 10 мин прибавляли соединение примера 1 (4,00 г, 0,56 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали во взвесь диоксида кремния (100 г) в хлороформе (400 мл) и метаноле (200 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь выдерживали в течение ночи. Фильтрация и удаление органического растворителя в вакууме давало неочищенное вещество, которое очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (50 мл), фильтрации и промывки диэтиловым эфиром (20 мл). Искомое соединение выделяли в виде желтого твердого вещества (3,56 г, 82%), которое можно было использовать в последующих реакциях. Дигидрохлорид искомого соединения получали растворением свободного основания (1,60 г, 3,32 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и метаноле (5 мл). Прибавляли HCl в эфире (2,0М, 3,34 мл, 6,70 ммоль) и смесь концентрировали в вакууме. Растирание с диэтиловым эфиром (40 мл) и фильтрация давало дигидрохлорид искомого соединения (1,80 г, 98%).

δ_{H} (DMSO-d_6) 9,75 (0,25H, br s), 9,43 (1,75H, br s), 9,30 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J 1,6, 4,7 Гц), 7,87 (1H, dd, J 1,6, 8,1 Гц), 7,72 (1H, dd, J 1,9, 10,6 Гц), 7,53 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J 4,7, 8,1 Гц), 7,22 (1H, dd, J 8,5, 8,5 Гц), 3,75-3,58 (4H, m), 3,17-3,06 (4H, m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,19 мин, 483 (M+H)⁺.

Пример 59. Этил [4-(2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)карбонил]-пиперазин-1-ил]ацетат

Соединение примера 58 (300 мг, 0,62 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и прибавляли триэтиламин (94 мкл, 0,65 ммоль) и этилхлорацетат (56 мкл, 0,65 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч.

После охлаждения и распределения между дихлорметаном и водой (по 25 мл каждого) органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью хроматографии (диоксид кремния, 3% метанола, 97% дихлорметана) давала продукт в виде масла, которое растворяли в диэтиловом эфире (5 мл) и концентрировали в высоком вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (240 мг, 68%).

δ_{H} (CDCl_3) 9,11 (1H, br s), 8,37 (1H, dd, J 1,5, 4,7 Гц), 7,71 (1H, dd, J 1,5, 8,1 Гц), 7,53-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J 8,4, 8,4 Гц), 7,32-7,28 (1H, m), 4,21 (2H, q, J 7,1 Гц), 3,75-3,61 (4H, m), 3,31 (2H, s), 2,79-2,62 (4H, m), 1,29 (3H, t, J 7,1 Гц). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 3,26 мин, 569 (M+H)⁺.

Пример 60. [4-(2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота

Соединение примера 59 (213 мг, 0,375 ммоль) растворяли в этаноле (7 мл) и воде (7 мл). Прибавляли гидроксид натрия (15,0 мг, 0,375 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Сушка вымораживанием давала искомое соединение в виде его натриевой соли (200 мг, 99%).

δ_{H} (DMSO-d_6) 9,29 (1H, br s), 8,22-8,17 (1H, br m), 7,68 (1H, br d, J 8,0 Гц), 7,56 (1H, br d, J 10,4 Гц), 7,40 (1H, br d, J 8,6 Гц), 7,28-7,20 (1H, br m), 7,07 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Гц), 3,42-3,38 (4H, m), 2,65 (2H, s), 2,37-2,35 (4H, m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,64 мин, 541 (M+H)⁺.

Пример 61. Трет-бутил-(3R)-3-[(2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-карбонил]аминопирролидин-1-карбоксилат

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и (R)-3-амино-1-трет-

бутоксикарбонилпирролидина (417 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (25% этилацетата, 75% дихлорметана) искомое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (45 мг, 13%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,27 (1H, br s), 8,35 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 8,23 (1H, br d, J 6,5 Гц), 8,06 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,74 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,57 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,43 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 7,36 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Гц), 4,46-4,40 (1H, br m), 3,57-3,54 (1H, m), 3,52-3,30 (3H, m), 2,15-2,05 (1H, br m), 1,95-1,85 (1H, br m), 1,41 (9H, s). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 3,70 мин, 583 (M+H) $^+$.

Пример 62. Трет-бутил-(3S)-3-[(2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-карбонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и (S)-3-амино-1-трет-бутоксикарбонилпирролидина (417 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (25% этилацетата, 75% дихлорметана) искомое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (190 мг, 58%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,27 (1H, br s), 8,35 (1H, dd, J 1,4, 4,7 Гц), 8,23 (1H, br d, J 6,5 Гц), 8,06 (1H, dd, J 1,4, 8,2 Гц), 7,74 (1H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,57 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,43 (1H, dd, J 4,7, 8,2 Гц), 7,36 (1H, dd, J 8,6, 8,6 Гц), 4,46-4,40 (1H, br m), 3,57-3,54 (1H, m), 3,52-3,30 (3H, m), 2,15-2,05 (1H, br m), 1,94-1,85 (1H, br m), 1,44 (9H, s). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 3,70 мин, 583 (M+H) $^+$.

Пример 63. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Соединение примера 61 (40 мг, 0,069 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и прибавляли HCl в диоксане (4,0М, 1,0 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C и получали дигидрохлорид искомого соединения (28 мг, 73%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,44 (1H, br s), 9,25 (2H, br m), 8,37-8,31 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J 1,3, 8,2 Гц), 7,76 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,45-7,39 (2H, m), 4,61-4,57 (1H, m), 3,45-3,23 (4H, m), 2,27-2,15 (1H, m), 2,09-1,98 (1H, m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,30 мин, 483 (M+H) $^+$.

Пример 64. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Соединение примера 62 (170 мг, 0,069 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и прибавляли HCl в диоксане (4,0М, 4,0 мл, 16,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C и получали дигидрохлорид искомого соединения (150 мг, 92%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,44 (1H, br s), 9,25 (2H, br m), 8,37-8,31 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J 1,3, 8,2 Гц), 7,76 (1H, dd, J 1,8, 10,4 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,45-7,39 (2H, m), 4,61-4,57 (1H, m), 3,45-3,23 (4H, m), 2,27-2,15 (1H, m), 2,09-1,98 (1H, m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,30 мин, 483 (M+H) $^+$.

Пример 65. 2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид

Получали из соединения примера 1 (250 мг, 0,56 ммоль) и 4-амино-1-метилпиперидина (255 мг, 2,24 ммоль) по методике примера 5. После хроматографии (10% метанола, 90% дихлорметана) неочищенное вещество растворяли в дихлорметане (2 мл) и прибавляли 2,0М HCl в диэтиловом эфире (2 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и получали дигидрохлорид искомого соединения в виде желтого твердого вещества (145 мг, 44%).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,62 (1H, br s), 10,37 (0,8H, s), 10,26 (0,2H, s), 8,40-8,36 (1H, m), 8,31-8,28 (0,8H, m), 8,22-8,20 (0,2H, m), 8,19-8,16 (0,2H, m), 8,10-8,07 (0,8H, m), 7,75-7,71 (1H, m), 7,59-7,56 (1H, m), 7,47-7,31 (2H, m), 4,05 (1H, br m), 3,45-3,05 (5H, m), 2,70 (3H, d, J 6,0 Гц), 2,03-1,85 (4H, m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 2,34 мин, 511 (M+H) $^+$.

Пример 66. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(2R)-2-(метоксиметил)-пирролидин-1-ил]метанол

Из промежуточного продукта 14 (285 мг, 0,66 ммоль), 2М триметилалюминий в гексане (1,6 мл, 3,30 ммоль) и (R)-2-(метоксиметил)пирролидина (383 мг, 3,30 ммоль) по методике примера 5 получали искомое соединение (17 мг).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 9,17 (1H, br s), 8,37 (1H, dd, J 4,6, 1,3 Гц), 7,78 (1H, d, J 7,7 Гц), 7,76 (1H, dd, J 10,6, 1,8 Гц), 7,46 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,37 (1H, d, J 8,0, 4,6 Гц), 7,05 (1H, t, J 8,5 Гц), 4,10-4,00 (1H, br m), 3,33-3,01 (7H, br m), 1,90-1,64 (4H, br m). ЖХМС (ЭР^+) ВУ 3,27 мин, 215 (M+H) $^+$.

Пример 67. (Циклопропилметил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Из промежуточного продукта 14 (450 мг, 1,05 ммоль), 2М триметилалюминия в гексане (2,6 мл, 5,26 ммоль) и (аминометил)циклопропана (374 мг, 5,26 ммоль) по методике примера 5 получали искомое соединение (250 мг).

δ_{H} (ДМСО- d_6) 10,68 (1H, br s), 8,36 (1H, d, J 3,8 Гц), 8,17 (1H, d, J 8,1 Гц), 8,15-8,00 (1H, br m), 7,75 (1H, d, J 10,4 Гц), 7,60 (1H, d, J 7,6 Гц), 7,47-7,38 (2H, br m), 3,18 (2H, t, J 6,2 Гц), 1,10-1,03 (1H, br m),

0,47-0,41 (2H, br m), 0,28-0,23 (2H, br m). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,54 мин, 468 (M+H)⁺.

Пример 68. (N-Метокси-N-метил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-7-окситиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

К раствору промежуточного продукта 16 (260 мг, 1,12 ммоль) в ДМСО прибавляли гидрид натрия (50 мг, 1,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Прибавляли промежуточный продукт 1 (328 мг, 1,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (сульфат магния) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (SiO₂; 10% метанол в этилацетате) и получали искомый продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (64 мг).

δ_H (ДМСО-d₆) 9,41 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J 5,9, 1,0 Гц), 7,74 (1H, dd, J 10,3, 1,9 Гц), 7,57-7,54 (1H, m), 7,48-7,38 (2H, m), 7,22 (1H, t, J 8,6 Гц), 3,47 (3H, s), 3,17 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 2,70 мин, 474 (M+H)⁺.

Пример 69. (N-Метокси-N-метил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

Соединение примера 68 (64 мг, 0,13 ммоль) и трифенилфосфин (177 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (1 мл) нагревали при 65°C в течение ночи. Прибавляли трихлорид фосфора (34 мг, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Реакцию останавливали раствором гидрокарбоната натрия и продукт экстрагировали с помощью ДХМ, сушили (сульфат магния) и концентрировали в вакууме. После обработки с помощью препаративной ВЭЖХ, искомый продукт (10 мг) получали в виде почти белого твердого вещества.

δ_H (ДМСО-d₆) 9,23 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J 4,7, 1,6 Гц), 7,84 (1H, dd, J 8,1, 1,6 Гц), 7,70 (1H, dd, J 10,3, 1,9 Гц), 7,53 (1H, d, J 8,4 Гц), 7,37 (1H, dd, J 8,1, 4,7 Гц), 7,22 (1H, t, J 8,6 Гц), 3,47 (3H, s), 3,20 (3H, s). ЖХМС (ЭР⁺) ВУ 3,23 мин, 458 (M+H)⁺.

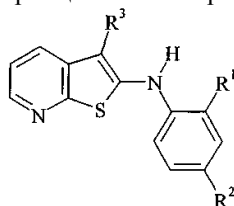
Пример 70. {2-[(2-Фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-(2R)-2-(гидроксиметил)-пиперазин-1-ил]метанол

Раствор соединения примера 51 (80 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали с помощью 4M HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтую смолу, которую растворяли в метаноле (20 мл) и воде (5 мл), затем подщелачивали до pH 11 25% водным раствором гидроксида аммония. Водный раствор экстрагировали с помощью ДХМ (3×25 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 95:4:1 ДХМ/метанол/25% водный раствор гидроксида аммония) и получали искомое соединение в виде смеси 2 поворотных изомеров, которую в течение ночи сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали порошкообразное вещество кремового цвета (63 мг, 94%).

δ_H (ДМСО-d₆, 120°C, содержит поворотные изомеры) 8,37-8,36 (1H, m), 8,29-8,28 (0,44H, m), 8,33 (0,56H, dd, J 1,4, 8,0 Гц), 7,75 (0,44H, dd, J 1,8, 10,0 Гц), 7,68-7,66 (0,44H, m), 7,58 (0,56H, dd, J 1,9, 10,5 Гц), 7,48-7,44 (1H, m), 7,39-7,33 (1H, m), 7,17-7,13 (0,56H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,74-3,60 (2H, m), 3,10-2,83 (3H, m), 2,76-2,65 (2H, m), 2,60-2,53 (1H, m). ЖХМС ВУ 2,07 и 1,95 мин, (ЭР⁺) 513 (M+H)⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или N-оксид



(I)

в которой

R¹ обозначает водород, галоген или C₁-C₆алкил;

R² обозначает галоген или C₁-C₆алкил;

R³ обозначает -CONR^bR^c и

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил или гомопиперазин-1-ил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксигруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, амино(C₁-C₆)алкил, аминогидрокси(C₁-C₆)алкил, галоген, оксигруппу, C₂-C₆алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆алкоксикарбонил, ди(C₁-C₆)алкилгидразинилкарбонил, аминогруппу, (C₁-C₆)алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₂-

C₆)алкилкарбониламиногруппу, аминокарбониламиногруппу, аминокарбонил, C₁-C₆алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил, C₁-C₆алкиламинокарбонил(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆алкокси(C₁-C₆)алкил, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкоксикарбониламиногруппу и C₂-C₆алкоксикарбониламино(C₁-C₆)алкил.

2. Соединение по п.1, в котором циклический фрагмент -NR^bR^c обозначает азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил или гомопиперазин-1-ил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей, как определено в п.1.

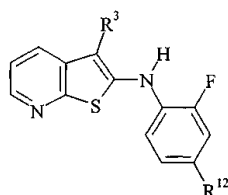
3. Соединение по п.1 или 2, в котором циклический фрагмент -NR^bR^c является незамещенным или замещен одним или большим количеством заместителей, как определено в п.1.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором заместители на циклическом фрагменте -NR^bR^c выбраны из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси(C₁-C₆)алкил, гидроксигруппу, гидроксид(C₁-C₆)алкил, аминогруппу, амино(C₁-C₆)алкил, карбоксиметил, C₂-C₆алкоксикарбонил, C₂-C₆алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆алкоксикарбониламиногруппу и C₂-C₆алкоксикарбониламино(C₁-C₆)алкил.

5. Соединение по п.4, в котором заместители на циклическом фрагменте -NR^bR^c выбраны из группы, включающей метил, метоксиметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, аминогруппу, аминометил, карбоксиметил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонилметил, диметиламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу и трет-бутоксикарбониламинметил.

6. Соединение по п.1, в котором циклический фрагмент -NR^bR^c представляет собой 3-гидроксиазетидин-1-ил, 3-аминоазетидин-1-ил, 3-(аминометил)азетидин-1-ил, 3-(трет-бутоксикарбониламино)азетидин-1-ил, 3-(трет-бутоксикарбониламинметил)азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил, 3-гидроксипирролидин-1-ил, 3-аминопирролидин-1-ил, 3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-ил, 2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил, 4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил, 4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил, 4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил или гомопиперазин-1-ил.

7. Соединение по п.1, представленное формулой (II), и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и N-оксиды



(II)

в которой

R¹² обозначает галоген; и

R³ является таким, как определено в п.1.

8. Соединение по п.7, в котором R¹² обозначает бром или йод.

9. Соединение по п.8, в котором R¹² обозначает йод.

10. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

N-(2-фтор-4-йодфенил)-3-(морфолин-4-илкарбонил)тиено[2,3-b]пиридин-2-амин,

N-(2-фтор-4-йодфенил)-3-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]тиено[2,3-b]пиридин-2-амин,

[2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил](пирролидин-1-ил)метанон,

трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил} пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты,

(4-аминопиперидин-1-ил)амид 2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты, дигидрохлорид,

трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил} азетидин-3-илметил)карбаминовой кислоты,

[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил} метанон,

трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}-(3R)-пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты,

трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}-(3S)-пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты,

трет-бутиловый эфир (1-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил} азетидин-3-ил)карбаминовой кислоты,

[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил} метанон,

[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил} метанон,

(3-аминоазетидин-1-ил)-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}метанон,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]метанон,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]метанон,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метанон,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(3S)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]метанон,
 трет-бутиловый эфир 4-{2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонил}-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 2-[4-({2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил} карбонил)пиперазин-1-ил]этанол,
 3-(1,4-дiazепан-1-илкарбонил)-N-(2-фтор-4-йодфенил)тиено[2,3-b]пиридин-2-амин,
 N-(2-фтор-4-йодфенил)-3-(пиперазин-1-илкарбонил)тиено[2,3-b]пиридин-2-амин,
 этил [4-({2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил} карбонил)пиперазин-1-ил]ацетат,
 [4-({2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил} карбонил)пиперазин-1-ил]уксусная кислота,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]метанон,
 {2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]тиено[2,3-b]пиридин-3-ил}-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]метанон.

11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или N-оксид совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

12. Применение соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или N-оксида для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения патологических состояний, для которых показано введение селективного ингибитора МЕК.

13. Применение по п.12 соединения формулы (I), определенного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или N-оксида для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, пролиферативных и ноцицептивных состояний.

14. Применение по п.12 соединения формулы (I), определенного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или N-оксида для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения онкологических состояний.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2