

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 015574

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2011.10.31

(51) Int. Cl. C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки  
200971067

(22) Дата подачи заявки  
2008.05.07

---

(54) ТРИАЗОЛИЛАМИНОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

---

(31) 60/938,333

(56) WO-A-2006066172  
WO-A-8907599

(32) 2007.05.16

(33) US

(43) 2010.04.30

(86) PCT/US2008/062799

(87) WO 2008/144222 2008.11.27

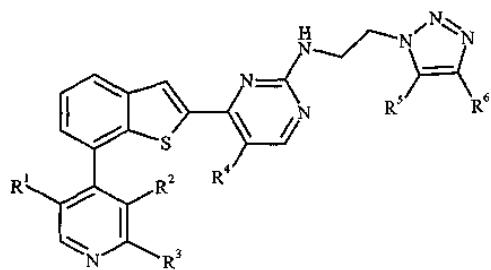
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:  
Брукс Харольд Бернс, Крич Джойс З.,  
Генри Джеймс Роберт, Ху Хонг, Цзян  
Дэлу, Ли Хун-Юй, Маниар Сачин  
Говиндиал, Макмиллен Вильям  
Томас, Сойер Джейсон Скотт, Слейтер  
Мелисса Кейт, Ван Янь (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

---

(57) В настоящем изобретении предложены триазолиламинопириимидиновые соединения формулы



пригодные для лечения раковых заболеваний.

B1

015574

015574 B1

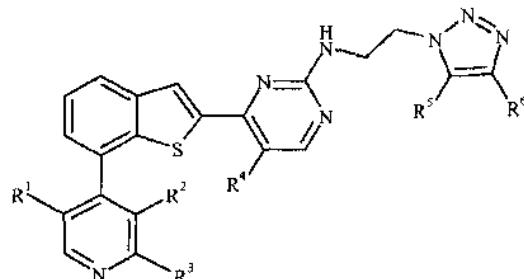
Plk1 принадлежит к небольшому семейству протеинкиназ, характеризующихся наличием фосфосерин/треонинсвязывающего домена, известного как polo-бокс домен (polo box domain). Plk1 играет определяющую роль в регуляции клеточного цикла. Полагают, что помимо других функций, Plk1 регулируют инициирование, развитие и выход из митоза, представляющего собой стадию, на которой происходит деление раковых клеток. Соответственно, блокирование Plk1 в раковых клетках предотвращает деление, или митоз, указанных клеток.

Были выявлены высокоактивные противораковые агенты, препятствующие протеканию митоза, такие как алкалоиды барвинка (Navelbine<sup>®</sup>), таксоиды (Taxotere<sup>®</sup>) и ингибиторы топоизомеразы II (Adriamycin<sup>®</sup>). Velcade<sup>®</sup> представляет собой противоопухолевый агент, ингибирующий протеосому 26S. Однако указанные лекарственные препараты оказывают значительное побочное действие на нормальные, не-делящиеся клетки. Ингибиторы Plk1 специфично воздействуют на делящиеся клетки и способны не вызывать нежелательного токсического действия.

Ингибиторы Plk1 известны в данной области техники; см., например, WO 06/066172. Кроме того, в публикации WO 06/021548 предложены некоторые аналоги дигидроптеридиона (например, BI-2536) в качестве ингибиторов Plk1. В настоящее время BI-2536 проходит вторую фазу клинических испытаний; однако указанный препарат обладает высокой скоростью выведения ( $CL > 1000$  мл/мин), при этом существуют ограничения в отношении дозы указанного препарата, обусловленные миелосупрессией у мужчин. В настоящее время по-прежнему существует потребность в новых соединениях, ингибирующих Plk1, обладающих более высокой активностью или улучшенными фармакокинетическими свойствами.

В настоящем изобретении предложены новые триазолиламинопirimидины, которые, как полагают, подходят для клинического применения для лечения рака за счет обеспечения ингибирирования Plk1. Полагают, что некоторые из указанных соединений обладают повышенной эффективностью по сравнению с соединениями, предложенными в WO 06/066172. Кроме того, полагают, что некоторые из соединений согласно настоящему изобретению обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами, например, скоростью выведения, по сравнению с BI-2536. Далее данные по пероральной биодоступности соединений согласно настоящему изобретению, проходивших испытания, позволяют предположить, что некоторые из указанных соединений подходят для перорального введения.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы I



где R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил, циклопропил, циклопропиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), фтор, этокси, гидрокси, 1-(гидрокси)этил, 2-(гидрокси) (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкокси), 2-(гидрокси)этоксиметил, 1-(хлор)этил, 1-(2-фтор)этиламино)этил, 2-(метиламино)этокси, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), амин, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), амино(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкокси), аминокарбонилметил, (1-метил)-(1-аминокарбонил)этил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), метоксиэтиламино, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламино (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), пирролидин-1-илметил, 3-(диметиламино)пирролидин-1-илметил, 3-(пирид-3-ил)пирролидин-1-илметил, 3-(амино)пирролидин-1-илметил, 3-(метиламино)пирролидин-1-илметил, (4,4-диметилюксалидин-3-ил)метил, [N-(2-гидрокси)этил-N-метил]аминометил, (азетидин-1-ил)метил, пиперидин-1-илметил, 4-(метокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидрокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-илметил, пиперазин-1-ил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), 4-(метил)пиперазин-1-илметил, 3,5-(диметил)пиперазин-1-илметил или морфолин-4-илметил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, метил, фтор или хлор, или R<sup>3</sup> представляет собой амино и совместно с R<sup>2</sup> образует пирролильное кольцо, конденсированное с указанным пиридином;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, метил, хлор или фтор;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или гидроксиметил и

R<sup>6</sup> представляет собой водород или метил;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

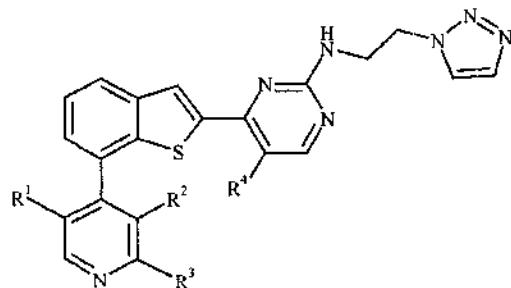
В настоящем изобретении предложен способ лечения ракового заболевания, выбранного из группы, включающей немелкоклеточный рак легкого, рак ротовоглотки, рак пищевода, рак желудка, меланому, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак толстого кишечника, нейроглиому, глиобластому, рак щитовидной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гепатобластому и неходжкинскую лимфому, у млекопитающего, включаю-

щий введение мlekопитающему, которое нуждается в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем или разбавителем.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, подходящее для применения в качестве лекарственного средства. Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственного препарата для лечения раковых заболеваний. В частности, указанные раковые заболевания выбраны из группы, включающей немелкоклеточный рак легкого, рак рогоглотки, рак пищевода, рак желудка, меланому, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак толстого кишечника, нейроглиому, глиобластому, рак щитовидной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гепатобластому и неходжкинскую лимфому. Далее в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для лечения ракового заболевания, выбранного из группы, включающей немелкоклеточный рак легкого, рак рогоглотки, рак пищевода, рак желудка, меланому, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак толстого кишечника, нейроглиому, глиобластому, рак щитовидной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гепатобластому и неходжкинскую лимфому, содержащая соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в качестве активного компонента.

В настоящем изобретении также предложены соединения формулы



где R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил, циклопропил, циклопропиламинометил, галоген, этокси, гидрокси, 1-(гидрокси)этил, 2-(гидрокси)этокси, амино, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)аминометил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламинометил, аминокарбонилметил, пирролидин-1-илметил, 3-(диметиламино)пирролидин-1-илметил, 3-(пирид-3-ил)пирролидин-1-илметил, 3-(амино)пирролидин-1-илметил, 2-(гидрокси)этоксиметил, (4,4-диметилоксалидин-3-ил)метил, [N-(2-гидрокси)этил-N-метил]аминометил, (азетидин-1-ил)метил, пиперидин-1-илметил, 4-(метокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидрокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-илметил, пиперазин-1-илметил, 4-(метил)пиперазин-1-илметил, 3,5-(диметил)пиперазин-1-илметил или морфолин-4-илметил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород;

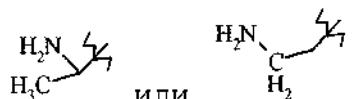
R<sup>3</sup> представляет собой водород или галоген, или R<sup>3</sup> представляет собой амино и совместно с R<sup>2</sup> образует пирролильное кольцо, конденсированное с указанным пиридином;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или галоген; или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Общепринятые химические термины, используемые при описании вышеприведенных формул, употребляют в их обычном значении. Например, термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)" означает метил, этил, пропил и изопропил. Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил)" находится в рамках определения, данного для термина "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)", и означает метил и этил. Термин "(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкокси)" означает этокси, пропокси и изопропокси.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром и иод.

Когда заместитель присоединен через алкильную группу, такую как этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, например в группах "амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)" или "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил)", указанный заместитель (например, амино) может быть присоединен по любому из атомов углерода в составе указанного алкила или алкокси. Например, так



Для специалиста в данной области техники представляется очевидным, что большинство или все соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать соли. Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой амины и соответствующим образом взаимодействуют с различными органическими и неорганическими кислотами с образованием фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот. Такие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и общие

способы их получения хорошо известны в данной области техники; см., например, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977.

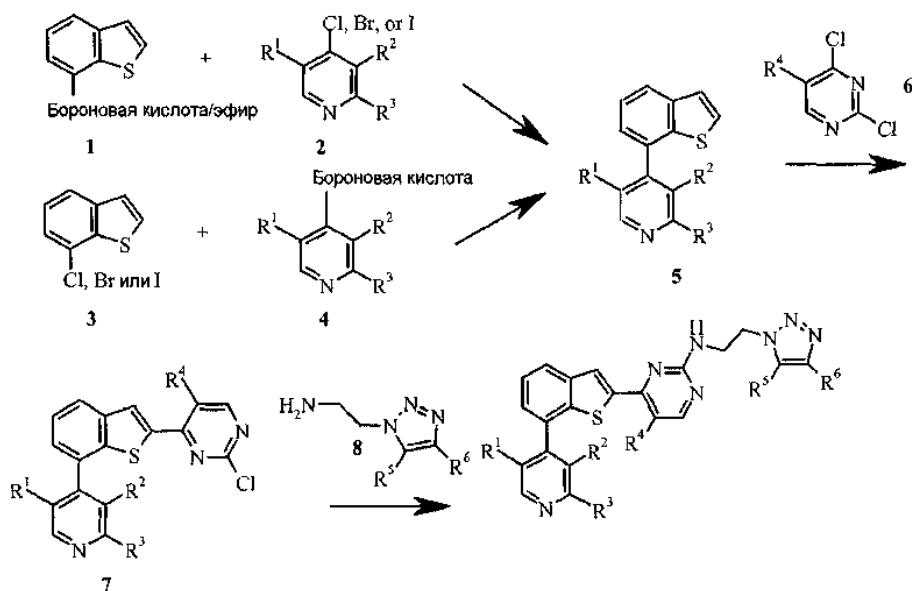
Предпочтительные соединения формулы I представляют собой соединения, где

- a) R<sup>1</sup> представляет собой амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил);
- b) R<sup>1</sup> представляет собой 1-(амино)этил;
- c) R<sup>1</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил);
- d) R<sup>1</sup> представляет собой 1-(метиламино)этил;
- e) R<sup>1</sup> представляет собой амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил) или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил);
- f) R<sup>2</sup> представляет собой водород;
- g) R<sup>3</sup> представляет собой водород;
- h) R<sup>3</sup> представляет собой фтор;
- i) R<sup>3</sup> представляет собой водород или фтор;
- j) R<sup>4</sup> представляет собой фтор;
- k) R<sup>4</sup> представляет собой водород;
- l) R<sup>4</sup> представляет собой водород и фтор;
- m) R<sup>5</sup> представляет собой водород;
- n) R<sup>6</sup> представляет собой водород;
- o) R<sup>1</sup> представляет собой циклопропиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), 1-(гидрокси)этил, 2-(гидрокси)этоксисиметил, 1-(хлор)этил, 1-((2-фтор)этиламино)этил, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксизтил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), аминокарбонилметил, (1-метил)-(1-аминокарбонил)этил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), пирролидин-1-илметил, 3-(диметиламино)пирролидин-1-илметил, 3-(пирид-3-ил)пирролидин-1-илметил, 3-(амино)пирролидин-1-илметил, 3-(метиламино)пирролидин-1-илметил, (4,4-диметилоксалидин-3-ил)метил, [N-(2-гидрокси)этил-N-метил]аминометил, (азетидин-1-ил)метил, пиперидин-1-илметил, 4-(метокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидрокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-илметил, пиперазин-1-ил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), 4-(метил)пиперазин-1-илметил, 3,5-(диметил)пиперазин-1-илметил или морфолин-4-илметил;
- p) R<sup>1</sup> представляет собой амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил) или морфолин-4-илметил;
- q) R<sup>1</sup> представляет собой амино (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил) или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил);
- R<sup>3</sup> представляет собой водород или фтор;
- R<sup>4</sup> представляет собой водород или фтор;
- R<sup>5</sup> представляет собой водород и
- R<sup>6</sup> представляет собой водород;
- r) R<sup>1</sup> представляет собой 1-(метиламино)этил, R<sup>3</sup> представляет собой фтор, R<sup>4</sup> представляет собой водород, R<sup>5</sup> представляет собой водород, R<sup>6</sup> представляет собой водород;
- s) R<sup>1</sup> представляет собой 1-аминоэтил, R<sup>3</sup> представляет собой фтор, R<sup>4</sup> представляет собой фтор, R<sup>5</sup> представляет собой водород, R<sup>6</sup> представляет собой водород;
- t) R<sup>1</sup> представляет собой 1-аминоэтил, R<sup>3</sup> представляет собой фтор, R<sup>4</sup> представляет собой водород, R<sup>5</sup> представляет собой водород, R<sup>6</sup> представляет собой водород; и
- u) R<sup>1</sup> представляет собой 1-(метиламино)этил, R<sup>3</sup> представляет собой фтор, R<sup>4</sup> представляет собой фтор, R<sup>5</sup> представляет собой водород, R<sup>6</sup> представляет собой водород.

Приведенные ниже схемы в совокупности с препаративными примерами и примерами иллюстрируют синтез соединений согласно настоящему изобретению.

#### Схема I.

Соединение 5 на схеме 1 получают с помощью проводимой в присутствии палладия(0) реакции сочетания либо исходных соединений 1 и 2, либо исходных соединений 3 и 4. Подходящий палладиевый катализатор представляет собой такой катализатор, как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>] с ДХМ (1:1). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> применяют в присутствии основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия. Указанные реакции проводят в среде растворителя, такого как тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан и вода, в общем случае при температуре примерно от 100 до 150°C с применением масляной бани или микроволнового реактора.

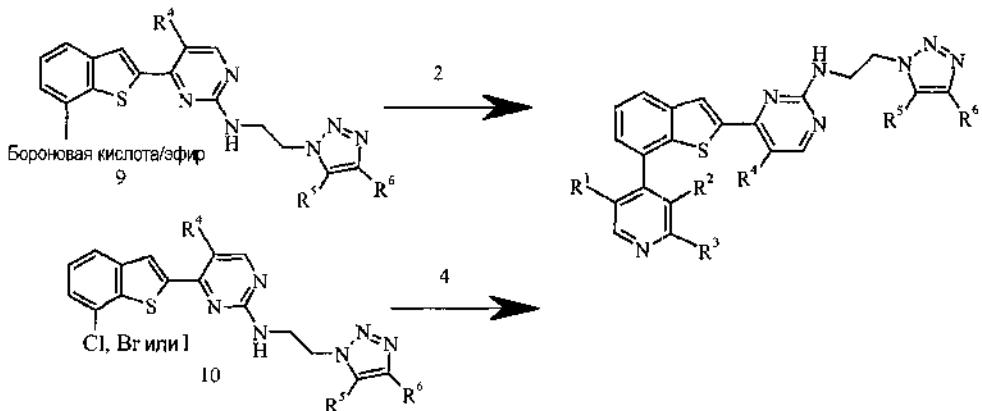


Соединение 5 лизирируют дизопропиламидом лития в тетрагидрофуране (ТГФ) и триизопропилборате *in situ* с образованием бензо[*b*]тиофенбороната, с последующим проведением реакции сочетания в присутствии палладия(0) с 2,4-дихлорпиримидином (соединением 6) с образованием соединения 7. Указанный боронат в общем случае получают при низкой температуре, такой как -78°C. Непосредственно после проведения указанной реакции сочетания создаются приведенные выше условия для получения соединения 5.

Далее с помощью реакции нуклеофильного замещения, в ходе которой соединение 7 взаимодействует с соединением 8, получают соединения согласно настоящему изобретению. Указанные реакции проводят в среде растворителя, такого как н-бутанол, диоксан и N-метилпирролидин-2-он (NMP). Реакции проводят при температуре примерно от 120 до 150°C с применением масляной бани или микроволнового реактора. Используют примерно 2 экв. 1Н-1,2,3-триазол-1-этанамина (соединения 8). В качестве нейтрализаторов кислоты применяют аминные основания, такие как триэтиламин и дизопропилэтиламин.

#### Схема II.

Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с помощью реакции Сузуки, проводимой между исходными соединениями 2 и 9 или 4 и 10 в условиях, указанных выше.



Поскольку для получения соединений согласно настоящему изобретению применяют две реакции сочетания, исходные соединения 9 и 10 на схеме II относятся к обратному порядку проведения реакции сочетания по сравнению со схемой I.

Для опытного специалиста в данной области техники представляется очевидным, что не все заместители в соединениях согласно настоящему изобретению стабильны в условиях проведения некоторых реакций, применяемых для получения указанных соединений. Такие фрагменты могут быть введены в соединение на подходящем этапе синтеза или защищены с последующим удалением защитных групп в случае, когда это необходимо или желательно. Для опытного специалиста в данной области техники также очевидно, что защитные группы можно вводить или удалять на любом подходящем этапе синтеза соединений согласно настоящему изобретению. Способы введения и удаления защитных групп защи-

щающих азот или кислород, хорошо известны в данной области техники; см., например, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York, Chapter 7 (1999). Некоторые примеры соединений согласно настоящему изобретению получают из других соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, для опытного специалиста в данной области техники очевидно, что во многих случаях порядок введения фрагментов не имеет существенного значения. Конкретный порядок проведения стадий, необходимых для получения соединений согласно настоящему изобретению, может зависеть от конкретных синтезируемых соединений, исходных соединений и относительной подвижности замещенных фрагментов.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению содержат центры асимметрии. В таких случаях настоящее изобретение относится к энантиомерам и рацематам соединений. Наименования соединений в примерах были получены с помощью ChemDraw<sup>®</sup> версии 10.0.

Пример приготовления 1. 2-Бензо[*b*]тиофен-7-ил-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан.

В колбе смешивали 7-бромбензо[*b*]тиофен (426 мг, 2 ммоль), бис-(пинаколят)диборон (756 мг, 3 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (81 мг, 0,1 ммоль), ацетат калия (294 мг, 3 ммоль) в диметилсульфоксиде (ДМСО) (10 мл). Через указанную смесь в течение 5 мин барботировали азот. Колбу плотно закрывали, помещали на масляную баню и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь разбавляли хлороформом/изопропиловым спиртом (ИПС) (3/1). Полученный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния. Раствор концентрировали под вакуумом до получения темного остатка. Проводили очистку с помощью колоночной хроматографии (гексан→20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде бесцветного твердого вещества (342 мг, 66%).

МС (ЭР) т/з 261 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 2. Бензо[*b*]тиофен-7-бороновая кислота.

Смешивали 7-бромбензо[*b*]тиофен (300 г, 1,41 ммоль) и триизопропилборат (403,6 г, 2,15 ммоль) в безводном ТГФ (4 л) в снабженной механической мешалкой колбе Мортона вместимостью 12 л и охлаждали в атмосфере азота на бане из сухого льда/ацетона до -70°C. Добавляли по каплям н-бутиллитий (1,6М в гексане, 714 г, 1,68 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже -67,5°C. По завершению добавления реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Убирали охлаждающую баню и медленно добавляли 4 л воды, при этом температура смеси повышалась до примерно -5°C. Затем добавляли концентрированную HCl (75 мл) до достижения значения pH указанного раствора, равного примерно 2 (pH 2). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 5н. водный раствор NaOH в количестве, достаточном для установления pH указанной смеси, равного примерно 12, и переносили в капельную воронку (bottom-drop funnel) вместимостью 22 л. Нижний водный слой отделяли и сохраняли, а верхний органический слой разбавляли 4 л метил-трет-бутилового эфира и экстрагировали 1 л 5н. водного раствора NaOH. Водный слой отделяли, объединяли с полученным ранее водным экстрактом и помещали обратно в делительную воронку. Указанный водный слой промывали дополнительным количеством метил-трет-бутилового эфира (4 л). Вновь отделяли водный слой и переносили в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 12 л, снабженную механической мешалкой. Раствор охлаждали до +5°C на водяной бане со льдом. Медленно добавляли концентрированную HCl до достижения значения pH раствора, равного примерно 2. Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем отфильтровывали образовавшееся твердое вещество. Указанное твердое вещество промывали на фильтре 2 л воды и сушили на воздухе в течение 30 мин. Затем помещали указанное твердое вещество в вакуум-сушильный шкаф и сушили под вакуумом при 50°C в течение ночи. Высушенное твердое вещество суспендировали в 2 л н-гептана в течение 30 мин для устранения желтой окраски. Вновь отфильтровывали твердое вещество, сушили на воздухе в течение 30 мин, а затем в вакуум-сушильном шкафу при 40°C в течение ночи с образованием титульного соединения (188,8 г, 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (д, J=8 Гц, 1Н), 7,49-7,57 (м, 2Н), 7,30-7,39 (м, 2Н).

Пример приготовления 3. 5-Бромметил-2-фтор-4-иодпиридин.

В колбе соединяют 2-фтор-4-иодпиридин (10,0 г, 42,2 ммоль), N-бромсукцинимид (9,76 г, 54,8 ммоль), 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (3,46 г, 21,1 ммоль) и осушенный CCl<sub>4</sub> (100 мл). Смесь нагревают до 70°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Охлаждают до комнатной температуры. Разбавляют дихлорметаном (ДХМ) и промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Фракции разделяют и сушат органическую фракцию над сульфатом магния. Концентрируют под вакуумом и получают сырой продукт. Очищают путем колоночной хроматографии (1%→15% этилацетата в гексане), с получением титульного соединения (8,27 г, 62%).

МС (ЭР) m/z 315 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 4. (6-Фтор-4-иодпиридин-3-ил)ацетонитрил.

В атмосфере азота в 20 мл ацетонитрила соединяют триметизилцианид (297 мг, 3,0 ммоль) и фторид тетрабутиламмония (785 мг, 3,0 ммоль). В данный раствор добавляют 5-бромметил-2-фтор-4-иодпиридин (0,63 г, 2,0 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Разбавляют смесью

хлороформ/изопропанол (3/1). Раствор промывают водой и затем насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (5% метанола в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого воскоподобного твердого вещества (500 мг, 96%).

МС (ЭР) m/z 263 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 5. 2-(6-Фтор-4-иодлиридин-3-ил)-2-метилпропанитрил.

В раствор (6-фтор-4-иод-пиридин-3-ил)ацетонитрила (5,5 г, 20,9 ммоль) в 10 мл диметилформамида (ДМФ) добавляют гидрид натрия (1,51 г, 62,9 ммоль) при 0°C. Перемешивают смесь от 0°C до комнатной температуры в течение 30 мин. Добавляют метилюодид (8,9 г, 63 ммоль) и продолжают перемешивать смесь при комнатной температуре в течение следующих 30 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом, получают маслянистый остаток. Остаток очищают путем колоночной фланш-хроматографии (FCC) (20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (5 г, 82%).

МС (ЭР) m/z 291 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 6. 2-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-ил)ацетамид.

Соединяют вместе (6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)ацетонитрил (360 мг, 1,37 ммоль), пероксид водород (10 г, 30%, 158 ммоль), 18-краун-эфир (36 мг, 0,14 ммоль), карбонат калия (2М, 10 мл, 20 ммоль) и 10 мл этанола, получают гомогенный раствор. Смесь перемешивают в течение 3 ч. Разбавляют ее водой. Продукт экстрагируют ДХМ. Сырой продукт очищают путем жидкостной хроматографии (10% метанола в ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (250 мг, 64%).

МС (ЭР) m/z 281 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)ацетамида:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>
7	2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)-2-метилпропанамид	309

Пример приготовления 8. 1-(6-Фторпиридин-3-ил)этанол.

Бромид метилмагния (3М раствор в эфире, 12 мл, 36 ммоль) при 0°C в атмосфере азота добавляют к раствору 6-фторпиридин-3-карбальдегида (3 г, 24 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь продолжают перемешивать в течение суток при комнатной температуре. Реакцию гасят 1н. HCl, затем подщелачивают разбавленным гидроксидом аммония до ~pH 9. Экстрагируют продукт смесью хлороформ/изопропанол (3/1). Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (10% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (2,3 г, 68%).

МС (ЭР) m/z 142 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 9. 5-(1-Азидоэтил)-2-фторпиридин.

В колбу на 1 л, помещенную в ледяную баню, добавляют трифенилfosфин (27,9 г, 106,3 ммоль), 4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил (24,12 г, 106,3 ммоль). Медленно при перемешивании добавляют ДХМ (150 мл). К темному раствору медленно добавляют азид тетра-N-бутиламмония (30,23 г, 106,3 ммоль), после чего добавляют 1-(6-фторпиридин-3-ил)этанол (10 г, 70,85 ммоль), растворенный в ДХМ (10 мл). Колбу убирают из ледяной бани и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляют на ротационном испарителе и очищают путем нормально-фазовой колоночной хроматографии 5%→20% этилацетата в гексане с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (7,75 г).

ГХМС m/z 166 [M]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 10. 1-(6-Фторпиридин-3-ил)этиламин.

Гидрируют 5-(1-азидоэтил)-2-фторпиридин (4,09 г, 24,59 ммоль) под давлением 60 пси в этаноле (200 мл) в присутствии PtO<sub>2</sub> (6 мас.%). Спустя 4 ч смесь фильтруют, удаляют растворитель на ротационном испарителе и сушат полученное масло под вакуумом с получением титульного соединения (3,15 г).

ГХМС m/z 140 [M]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 11. 1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этанол.

В раствор 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этанона (10 г, 64,27 ммоль) в метаноле (100 мл) медленно добавляют тетрагидроборат натрия (1,01 г, 26,35 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь переливают в химический стакан, содержащий насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и затем экстрагируют водой (100 мл) и ДХМ (400 мл). Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Очищают путем нормально-фазовой хроматографии на колонках (20% этилацетат в гексане → 70% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения (7 г, 69%).

МС (ЭР)  $m/z$  158  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 12. 2-Фтор-5-(1-метоксиметоксиэтил)пиридин.

В раствор 1-(6-фторпиридин-3-ил)этанола (3,0 г, 21,3 ммоль) в ДХМ при 0°C добавляют дизопропиэтиламин и хлорметоксиметан. Смесь продолжают перемешивать в течение 30 мин при 0°C, затем в течение суток при комнатной температуре. Смесь разбавляют смесью хлороформа/изопропанол (3/1). Промывают раствор насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат раствор над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом, получают темный остаток. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан  $\rightarrow$  20% этилацетата в гексане) и получают титульное соединение в виде бесцветного твердого вещества (3 г, 66%).

МС (ЭР)  $m/z$  186  $[M+1]^+$ .

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-фтор-5-(1-метоксиметоксиэтил)пиридина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ $[M+1]^+$
13	2-хлор-5-(1-(метоксиметокси)этил)пиридин	202

Пример приготовления 14. 5-Циклопропил-2-фторпиридин.

В смеси толуол/вода (20:1, 21 мл) соединяют 2-фтор-5-иодпиридин (1,12 г, 5 ммоль), циклопропилборную кислоту (645 мг, 7,5 ммоль), ацетат палладия (56 мг, 0,25 ммоль) и фосфат калия (3,2 г, 15 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют хлороформом-изопропанолом (3:1, 100 мл). Органическую фазу промывают насыщенным водным хлоридом натрия и водой. Сушат смесь над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом с получением коричневого масла. Очищают путем колоночной хроматографии (20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде бледно-желтого масла (430 мг, 63%).

Пример приготовления 15. 5-Циклопропил-2-фтор-3-иодпиридин.

Раствор 5-циклопропил-2-фторпиридина (1,3 г, 9,5 ммоль) охлаждают в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота до -75°C на бане из сухого льда и ацетона. Добавляют дизопропиламид лития (2М в ТГФ, 6 мл, 12 ммоль) в течение 30 мин. Смесь перемешивают в течение следующих 3 ч, затем добавляют иод (2,9 г, 11,4 ммоль, растворенный в 50 мл ТГФ). Оставляют перемешиваться в течение более 2 ч, затем в смесь добавляют воду (100 мл). Затем оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч при перемешивании. Обрабатывают смесь насыщенным раствором тиосульфата натрия (50 мл). Раствор экстрагируют эфиром. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан  $\rightarrow$  20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде желтого масла (1,7 г, 68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (д,  $J=3$  Гц, 1Н), 7,39 (тд,  $J=3,5$  Гц, 1Н), 6,79 (дд,  $J=3,8$  Гц, 1Н), 0,96-1,02 (м, 2Н), 0,63-0,69 (м, 2Н).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 5-циклопропил-2-фтор-3-иодпиридина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ $[M+1]^+$
16	2-фтор-3-иод-5-(1-метоксиметоксиэтил)пиридин	312
17	2-хлор-3-иод-5-(1-(метоксиметокси)этил)пиридин	328

Пример приготовления 18. 5-Циклопропил-2-фтор-4-иодпиридин.

Раствор 5-циклопропил-2-фтор-3-иодпиридина (1,7 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота охлаждают до -75°C на бане из сухого льда и ацетона. Добавляют дизопропиламид лития (2М в ТГФ, 3,9 мл, 7,8 ммоль) в течение 30 мин. Смесь перемешивают в течение следующих 3 ч, затем добавляют воду (100 мл). Затем при перемешивании оставляют температуру повышаться до комнатной в течение 1 ч. Раствор экстрагируют эфиром. Раствор концентрируют под вакуумом с получением коричневого масла. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан  $\rightarrow$  15% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде желтого масла (1,1 г, 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (дд,  $J=3,8$  Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 0,91-1,00 (м, 2Н), 0,71-0,78 (м, 2Н).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 5-циклопропил-2-фтор-4-иодпиридина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ [M+1] <sup>+</sup>
19	2-фтор-4-иод-5-(1-метоксиметоксиэтил) пиридин	312
20	2-хлор-4-иод-5-(1-(метоксиметокси) этил) пиридин	328

Пример приготовления 21. 1-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-ил)этанол.

В раствор 2-фтор-4-иод-5-(1-метоксиметоксиэтил)пиридина (1 г, 3,2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 1н. HCl (5 мл). Смесь перемешивают в течение суток. Реакционную смесь разбавляют карбонатом натрия (2Н). Продукт экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Сырой продукт очищают путем колоночной хроматографии (10% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (0,75 г, 87%).

МС (ЭР)  $m/z$  268 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этанола:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ [M+1] <sup>+</sup>
22	1-(6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)этанол	284

Пример приготовления 23. 1-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-ил)этиловый эфир метансульфоновой кислоты.

В раствор 1-( 6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этанола (1,5 г, 5,6 ммоль) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (1,93 г, 16,8 ммоль) и дизопропилэтиламин (2,2 г, 16,8 ммоль) в ДХМ (50 мл). Продолжают перемешивать смесь от 0°C до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют разбавленным натрия карбонатом. Экстрагируют продукт хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают сырой продукт путем колоночной хроматографии (20% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (1,24 г, 64%).

МС (ЭР)  $m/z$  346 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 24. 5-(1-Азидоэтил)-2-фтор-4-иодпиридин.

В раствор 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этилового эфира метансульфоновой кислоты (1,2 г, 3,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0°C добавляют азид натрия (0,45 г, 7 ммоль) и бромид тетра-N-бутиламмония (0,12 г, 0,4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 42 ч. Разбавляют реакционную смесь хлороформом. Органическую фазу промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (0,77 г, 76%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц-CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 4,90 (м, 1Н), 7,45 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 8,17 (с, 3Н).

Пример приготовления 25. трет-Бутил 4-(1-(6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному льдом раствору 6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)этанола (300 мг, 1,06 ммоль) и триэтиламина (737 мкл, 5,29 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) по каплям добавляют раствор метансульфонового ангидрида (553 мг, 3,17 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл). Перемешивают в течение 40 мин при той же температуре и добавляют раствор N-трет-бутоксикарбонилпиперазина (1,97 г, 10,6 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл). Смесь нагревают до 60°C в течение суток. Реакцию гасят насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагируют продукты этилацетатом (50 мл×3). Промывают органические фракции насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель с помощью ротационного испарителя. Очищают путем нормально-фазовой хроматографии на колонках (10% этилацетата в гексане → 40% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества 226 мг, 47%.

МС (ЭР)  $t/z$  452 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 26. 1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этаноноксим.

В сосуд под давлением помещают 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этанон (3,4 г, 22,8 ммоль), гидроксиамин (50%) в воде (5,77 г, 87,4 ммоль) и 0,75 мл уксусной кислоты в 15 мл диоксана. Сосуд закрывают и нагревают смесь на масляной бане в течение 3 ч до 150°C. Охлаждают смесь до комнатной температуры. Разбавляют смесью хлороформ/изопропанол (3/1), промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Фракции разделяют и сушат органическую фракцию над сульфатом натрия. Концентрируют под

вакуумом с получением титульного соединения (3,52 г, 94%).

МС (ЭР) m/z 171 [M+I]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 27. 1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этанамин.

Раствор боргидрида натрия (2,96 г, 82,65 ммоль) и тетрахлорида титана (1М в толуоле, 41,33 мл, 41,33 ммоль) в 50 мл сухого 1,2-диметоксистана охлаждают до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. В раствор по каплям добавляют 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этанон оксим (3,52 г, 20,66 ммоль). Перемешивают смесь в течение суток при комнатной температуре. Реакцию гасят 200 мл воды. Смесь подщелачивают гидроксидом аммония. Сырой продукт последовательно экстрагируют толуолом и этилацетатом. Фракции разделяют и сушат органическую фракцию над сульфатом натрия. Концентрируют под вакуумом и получают сырой продукт (1,24 г, 38%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,53 (с, 3Н), 5,23 (с, 2Н), 7,39 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1Н).

Пример приготовления 28. 1-(6-Метилпиридин-3-ил)этанамин.

Смесь 1-(6-метилпиридин-3-ил)этанона (10 г, 74 ммоль) в тетра(изопропоксида) титана (42,1 г, 148 ммоль) и амиака (370 ммоль, 2М в метаноле) перемешивают в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 6 ч при комнатной температуре. К этой смеси добавляют тетрагидроборат натрия (4,2 г, 111 ммоль) и перемешивают в течение суток. Реакцию гасят гидроксидом аммония и фильтруют реакционную смесь. Из фильтрата удаляют растворитель и экстрагируют остаток с помощью ДХМ, промывают насыщенным водным хлоридом натрия и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель с получением титульного соединения в виде темно-желтого масла (8,16 г).

МС (ЭР) m/z 137 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 29. трет-Бутил 1-(6-метилпиридин-3-ил)этилкарбамат.

В раствор 1-(6-метилпиридин-3-ил)этиламина (8,16 г, 59,9 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляют дизопропилэтиламин (11,6 г, 89,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (15,7 г, 71,9 ммоль), полученную смесь перемешивают в течение суток. Смесь промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ, промывают насыщенным водным хлоридом натрия и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищают путем колоночной хроматографии (5% → 50% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения в виде бледно-желтого масла (7,3 г).

МС (ЭР) m/z 237 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 30. трет-Бутил 1-(4-иод-6-метилпиридин-3-ил)этилкарбамат.

К раствору трет-бутиллития (51,1 мл, 87 ммоль) в ТГФ (70 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью иглы с двумя наконечниками добавляют раствор трет-бутил 1-(6-метилпиридин-3-ил)этилкарбамата (6,85 г, 29 ммоль) в ТГФ (20 мл). Спустя 30 мин добавляют иод (11,0 г, 43,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) в течение 30 мин при -78°C. Перемешивают в течение 1 ч и затем нагревают до комнатной температуры. Гасят реакцию водой, экстрагируют продукт этилацетатом, промывают насыщенным водным хлоридом натрия и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищают путем колоночной хроматографии 5% → 50% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (620 мг).

МС (ЭР) m/z 363 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 31. (6-Фтор-4-иодпиридин-3-илметокси)этанол.

К 2,5 мл этиленгликоля при 0°C добавляют гидрид натрия (54 мг, 2,2 5 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют 5-бромметил-2-фтор-4-иодпиридин (0,69 г, 2,14 ммоль) и нагревают до 120°C в течение 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 70 мл воды и экстрагируют эфиром (3×50 мл). Органические фракции соединяют, промывают насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над MgSO<sub>4</sub> и удаляют растворитель. Очищают путем хроматографии в диэтиловом эфире с получением титульного соединения (240 мг, 38%).

МС (ЭР) m/z 296 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 32. 4-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-илметил)морфолин.

В колбе в атмосфере азота соединяют 5-бромметил-2-фтор-4-иодпиридин (6,13 г, 19,4 ммоль), морфолин (3,38 г, 38,8 ммоль) и осушенный CH<sub>3</sub>CN (100 мл). Добавляют N,N-дизопропилэтиламин (6,76 мл, 38,80 ммоль, 2М раствор в ТГФ). Нагревают до 81°C в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Разбавляют с помощью ДХМ и промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Отделяют органическую фракцию от водной фракции и сушат над сульфатом магния. После фильтрации концентрируют под вакуумом с получением титульного соединения 6,23 г (100%).

МС (ЭР) m/z 323 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 4-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил)морфолина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ [M+1] <sup>+</sup>
33	N-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) диметиламин	280
34	трет-бутиловый эфир (6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) метил-карбаминовой кислоты	367
35	5-азетидин-1-илметил-2-фтор-4-иодпиридин	292
36	циклогексил-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) амин	292
37	2-фтор-4-иод-5-пирролидин-1-илметилпиридин	306
38	этил-(6-фтор-4-иод-пиридин-3-илметил) метиламин	294
39	(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) метилпропиламин	308
40	(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) изопропилметиламин	308
41	(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) пропиламин	294
42	(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) изопропиламин	294
43	этил-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илметил) амин	280
44	2-( (6-фтор-4-иодпиридин-3-ил) метиламино) этанол	$m/z$ 296 [ГХМС]

Пример приготовления 45. 2-Фтор-5-метоксиметоксиридин.

В суспензию гидрида натрия (1,49 г, 37,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют 6-фторпиридин-3-ол (3,5 г, 30,95 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют хлорметилметиловый эфир (2 г, 25,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Смесь разбавляют этилацетатом и водой. Органическую фракцию промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Смесь сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом до коричневого масла. Очищают путем колоночной хроматографии (10% этилацетат в гексане) и получают титульное соединение (4,30 г, 88%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,48 (с, 3H), 5,15 (с, 2H), 6,85 (дд, J=3,6 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,96 (м, 1H).

Пример приготовления 46. 2-Фтор-4-иод-5-метоксиметоксиридин.

Раствор 2-фтор-5-метоксиметоксиридина (4,1 г, 26,1 ммоль) в ТГФ (60 мл) охлаждают до -75°C. Добавляют трет-бутиллитий (1,7М в пентане, 30,4 мл, 51,7 ммоль) в течение 30 мин. Смесь при добавлении перемешивают в течение получаса. Добавляют иод (9,8 г, 38,6 ммоль, растворенный в 60 мл ТГФ). Перемешивают в течение 1 ч после окончания добавления. Оставляют при перемешивании температуру повышаться до комнатной температуры в течение более 1 ч. Смесь обрабатывают водой. Троекратно экстрагируют раствор этилацетатом. Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат смесь над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом, получают коричневое твердое вещество. Растирают полученное вещество в гексане. Фильтруют и получают титульное соединение (3,9 г, 53%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,53 (с, 3H), 5,23 (с, 2H), 7,39 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1H).

Пример приготовления 47. 6-Фтор-4-иодпиридин-3-ол.

В раствор 2-фтор-4-иод-5-метоксиметоксиридина (3,9 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют HCl (3М в воде, 31 мл, 93,0 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч и охлаждают. Доводят

pH до 7 путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Раствор троекратно экстрагируют этилацетатом. Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат смесь над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом с получением титульного соединения (3,2 г, 97%) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭР) m/z 240 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 48. 2-[2-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]изоиндол-1,3-дион.

Суспензию 6-фтор-4-иодпиридин-3-ола (1,5 г, 6,28 ммоль) охлаждают и добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,38 г, 31,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C в ледяной бане в атмосфере азота. Добавляют 2-(2-бромэтил)изоиндол-1,3-дион (3,19 г, 12,55 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Добавляют воду. Экстрагируют этилацетатом. Раствор промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (от гексана до 30% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде желтого масла (1,51 г, 58%).

МС (ЭР) m/z 413 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 49. 2-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этиламин.

В раствор 2-[2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]изоиндол-1,3-диона (440 мг, 1,06 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют гидразин (70 мг, 2,12 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Фильтруют для удаления твердого вещества и концентрируют фильтрат, получают светло-желтое твердое вещество. Очищают путем колоночной хроматографии (10% 2M аммиака в метаноле и метиленхлориде) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (250 мг, 83,8%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 2,12 (с, 2H), 3,03 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,10 (т, J=5,2 Гц, 2H), 7,47 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Пример приготовления 50. 1-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-илокси)пропан-2-он.

Суспензию 6-фтор-4-иодпиридин-3-ола (1,6 г, 6,69 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 г, 20,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) охлаждают до 0°C на ледяной бане в атмосфере азота. Добавляют хлорацетон (0,78 г, 8,03 ммоль) в течение 30 мин. Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Раствор промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан → 10% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения (1,5 г, 76%).

МС (ЭР) m/z 296 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 51. 1-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-илокси)пропан-2-ол.

В раствор 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)пропан-2-она (240 мг, 0,81 ммоль) в метаноле (4 мл) медленно добавляют NaBH<sub>4</sub> (35 мг, 0,94 ммоль). Смесь перевешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют 1н. HCl и воду. Экстрагируют метиленхлоридом. Промывают органическую фракцию насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом, получают желтое твердое вещество. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан → 10% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (240 мг, 99%).

МС (ЭР) m/z 298 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 52. 2-[2-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-илокси)-1-метилэтил]изоиндол-1,3-дион.

Смесь 6-фтор-4-иодпиридин-3-ола (150 мг, 0,63 ммоль), 2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (226 мг, 0,63 ммоль) и карбоната цезия (206 мг, 0,63 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревают до 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждают и добавляют воду. Экстрагируют этилацетатом. Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом, получают светло-желтое твердое вещество. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан → 10% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (115 мг, 43%).

МС (ЭР) m/z 427 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-[2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)-1-метилэтил]изоиндол-1,3-диона:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>
53	<i>S</i> -2-[2-(6-фтор-4-иод-пиридин-3-илокси)-1-метилэтил]изоиндол-1,3-дион	427
54	<i>R</i> -2-[2-(6-фтор-4-иод-пиридин-3-илокси)-1-метилэтил]изоиндол-1,3-дион	427

Пример приготовления 55. 2-Фтор-4-иод-5-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]пиридин.

В суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,1 г, 2,51 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляют 6-фтор-4-иодпиридин-3-ол (0,5 г, 2,09 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (0,51 г, 2,34 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Смесь разбавляют этилацетатом и водой. Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия и водой. Сушат смесь над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем колоночной хроматографии (10% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения (0,58 г, 75,5%) в виде светло-желтого масла.

МС (ЭР) *m/z* 368 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-фтор-4-иод-5-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]пиридина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>
56	2-хлор-4-иод-5-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси]пиридин	384

Пример приготовления 57. 3-Метоксиметоксипиридин.

В ТГФ (20,6 мл) и ДМФ (34,4 мл) растворяют 3-гидроксипиридин (7 г, 74 ммоль) и охлаждают до -15°C. Добавляют трет-бутоксид калия (8,3 г, 74 ммоль) и перемешивают при -15°C в течение 30 мин. К смеси по каплям добавляют хлорметилметиловый эфир (5,81 мл, 77 ммоль) в течение 40 мин. После завершения добавления смесь перемешивают при -15°C в течение дополнительного 1 ч. Удаляют ледяную баню и оставляют смесь медленно нагреваться до 15°C. Смесь переливают в насыщенный водным хлоридом натрия и интенсивно перемешивают в течение 10 мин. Экстрагируют полученный раствор тремя порциями этилацетата. Полученные органические фракции соединяют и промывают насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (д, J=3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,49 (с, 3H).

Пример приготовления 58. 2-Хлор-5-метоксиметоксипиридин.

Гидрид натрия (3,7 г, 93 ммоль) сuspendируют в ДМФ (50 мл) и по каплям добавляют раствор 2-хлор-5-гидроксипиридина (10 г, 77 ммоль) в ДМФ (20 мл) в течение более 45 мин. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. По каплям добавляют хлорметилметиловый эфир (6,6 мл, 86 ммоль) в течение более 45 мин. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Разбавляют смесь этилацетатом, водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический раствор отделяют и промывают тремя порциями воды, одной порцией насыщенного водного хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Сырой продукт очищают путем колоночной хроматографии на 330 г силикагеля, элюируя с градиентом от гексана до 30% этилацетата в гексане в течение более 20 мин, и затем проводят выдержку в 30% этилацетата в гексане в течение 30 мин с получением титульного соединения (10,8 г, 81%) в виде прозрачного масла.

МС (ЭР) *m/z* 174,0 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 59. 2-Хлор-4-иод-5-метоксиметоксипиридин.

В раствор 2-хлор-5-метоксиметоксипиридина (10,8 г, 62 ммоль) в ТГФ (300 мл) по каплям при -70°C в течение 10 мин добавляют трет-бутиллитий (1,7М в пентане, 72 мл, 123 ммоль). Полученный раствор перемешивают при -70°C в течение 30 мин. Добавляют по каплям в течение 30 мин раствор иода (23 г, 92 ммоль) в ТГФ (150 мл). Перемешивают полученный раствор при -70°C в течение 1 ч. Удаляют ледяную баню и оставляют реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Смесь разбавляют этилацетатом и водой и разделяют на фазы. Водную фазу экстрагируют двумя порциями этилацетата. Органические экстракты соединяют и промывают двумя порциями водного тиосульфата натрия, одной порцией воды и одной порцией насыщенного водного хлорида натрия. Сушат над сульфатом натрия,

фильтруют и выпаривают. Полученное твердое вещество растирают в гексане. Вещество собирают с помощью фильтрации в вакууме и промывают полученное вещество гексаном. Сушат вещество в вакууме с получением титульного соединения 10,8 г (58%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 3,40 (с, 3Н).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-хлор-4-иод-5-метоксиметокси-пиридина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>
60	трет-бутил-(6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)карбамат	383

Пример приготовления 61. Трет-бутиловый эфир [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]метилкарбаминовой кислоты.

В раствор трет-бутилового эфира [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты (0,33 г, 0,86 ммоль) в 3 мл ДМФ добавляют гидрид натрия (620 мг, 26 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляют метилиодид (0,37 г, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Смесь сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают остаток путем колоночной хроматографии (20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,13 г, 38%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 1,45 (с, 9Н), 3,08 (с, 3Н), 3,59 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 4,20 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 5,07 (с, 1Н), 7,38 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=1,2 Гц, 1Н).

Пример приготовления 62. 6-Хлор-4-иодпиридин-3-ол.

Раствор 2-хлор-4-иод-5-метоксиметокси-пиридина (8,1 г, 27 ммоль) в ТГФ обрабатывают (40 мл) 3н. HCl (61 мл). Полученную смесь нагревают до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до 7 с помощью медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют тремя порциями этилацетата. Органические экстракты соединяют и сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением титульного соединения 6,8 г (98%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (с, 1Н), 7,81-7,87 (м, 2Н).

Пример приготовления 63. 2-Хлор-5-этокси-4-иодпиридин.

Раствор 6-хлор-4-иодпиридин-3-ола (4,9 г, 19 ммоль) и карбоната калия (8,0 г, 58 ммоль) в ДМФ (50 мл) обрабатывают этилиодидом (4,7 мл, 58 ммоль). Смесь нагревают до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют сквозь фильтровальную бумагу. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают 10% водным раствором лимонной кислоты. Соединяют водные растворы и экстрагируют двумя дополнительными порциями этилацетата. Соединяют органические экстракты и промывают тремя порциями воды, одной порцией насыщенного водного хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением титульного соединения (5,1 г, 93%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 4,18 (кв., J=7 Гц, 2Н), 1,35 (т, J=7 Гц, 3Н).

Пример приготовления 64. 2, 2-Диметил-N-пиридин-3-илпропионамид.

Круглодонную колбу на 250-мл оснащают ледяной баней, магнитной мешалкой и атмосферой N<sub>2</sub>. Добавляют 3-аминопиридин (15 г, 159 ммоль), ТГФ (60 мл), диэтиловый эфир (60 мл), триэтиламин (17,7 г, 24,4 мл, 175 ммоль). Охлаждают смесь до 0°C и медленно через иглу добавляют триметилацетилхлорид (21,0 г, 14,9 мл, 175 ммоль). Перемешивают в течение суток при нагревании до комнатной температуры. Добавляют воду (100 мл), переносят в делительную воронку, экстрагируют и отбирают нижнюю водную фракцию. Сушат органическую фракцию над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в ротационном испарителе до бесцветного масла, которое затвердевает при охлаждении. Сушат в глубоком вакууме в течение 2,5 ч с получением титульного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества 21,56 г (76%).

МС (ЭР) m/z 179 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 65. N-(4-Иодпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропионамид.

Круглодонную колбу на 250 мл оснащают магнитной мешалкой, термопарой, баней из сухого льда в ацетоне, атмосферой N<sub>2</sub> и воронкой для добавления. Заполняют ее 2,2-диметил-N-пиридин-3-илпропионамидом (3,0 г, 16,8 ммоль), диэтиловым эфиром (67 мл) и тетраметилендиамином (4,68 г, 6,08 мл, 40,3 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до -78°C. Медленно добавляют через стеклянную иглу н-бутиллитий (2,5M раствор в гексане, 16,2 мл, 40,3 ммоль) в течение более 10 мин. Реакционную смесь нагревают до -13°C в течение более 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до -78°C. Готовят раствор иода (I<sub>2</sub> 8,5 г, 33,6 ммоль в ТГФ (20 мл)). Добавляют раствор иода в реакционную смесь через воронку и пере-

мешивают 2,5 ч при -68°C. Реакцию гасят с помощью добавления насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) и переносят в делительную воронку. Добавляют этилацетат (100 мл). Экстрагируют и убирают нижнюю водную фазу. Органическую фракцию промывают насыщенным раствором тиосульфата натрия (100 мл) и экстрагируют. Органическую фазу промывают насыщенным водным хлоридом натрия и экстрагируют. Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Концентрируют продукт с помощью ротационного испарителя. Проводят хроматографию на силикагеле (80 г), элюируя с градиентом от 100% ДХМ до 70% этилацетата/30% ДХМ, получают 1,19 г (23%) титульного соединения.

МС (ЭР) m/z 306 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 66. трет-Бутиловый эфир [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты.

В раствор 2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этиламина (0,25 г, 0,89 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (0,29 г, 1,33 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляют дизопропилэтиламин (0,23 г, 1,77 ммоль). Смесь перемешивают в течение суток при комнатной температуре. Смесь разбавляют ДХМ, промывают органическую фракцию насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия, концентрируют под вакуумом, получают неочищенное масло. Очищают путем колоночной хроматографии (30% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения (0,33 г, 97%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (с, 9Н), 3,56 (т, J=5,2 Гц, 2Н), 4,10 (т, J=5,2 Гц, 2Н), 5,07 (с, 1Н), 7,34 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1Н).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для трет-бутилового эфира [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>
67	трет-бутиловый эфир [1-(6-фтор-пиридин-3-ил)этил]-карбаминовой кислоты	241
68	трет-бутил 6-фторпиридин-3-илкарбамат	213
69	трет-бутил 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этилкарбамат	257

Пример приготовления 70. трет-Бутил-1-(6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)этилкарбамат.

трет-Бутил-1-(6-хлорпиридин-3-ил)этилкарбамат (3,77 г, 14,7 ммоль) растворяют в ТГФ (60 мл). Добавляют трет-бутиллитий (1,7М раствор в гептане, 25,9 мл, 44,0 ммоль) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивают в течение 0,5 ч при -78°C. Добавляют по каплям в течение 30 мин в атмосфере N<sub>2</sub> при -78°C раствор иода (5,59 г, 22,0 ммоль) в ТГФ (44 мл). Перемешивают полученный раствор при -78°C в течение 1 ч, затем от -78°C до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасят водой. Экстрагируют смесь этилацетатом. Органическую фракцию промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над MgSO<sub>4</sub>. После фильтрации концентрируют и очищают сырой продукт путем жидкостной хроматографии (от 0,1 до 1% раствора 2M NH<sub>3</sub> в метаноле /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением титульного соединения (1,34 г, 24%) со степенью чистоты по данным ВЭЖХ 98%.

МС (ЭР) т/z 383 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для трет-бутил 1-(6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)этилкарбамата:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>
71	трет-бутиловый эфир [1-(6-фтор-4-иод-пиридин-3-ил)этил]-карбаминовой кислоты	367
72	трет-бутил 6-фтор-4-иодпиридин-3-илкарбамат	339

Пример приготовления 73. 6-Фтор-4-иодпиридин-3-амин.

Растворяют трет-бутил-6-фтор-4-иодпиридин-3-илкарбамат (1,47 г, 4,35 ммоль) в ДХМ (20 мл). Добавляют трифтормукусную кислоту (ТФУ) (20 мл). Перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении. Сушат под вакуумом, получа-

ют соль 6-фтор-4-иодпиридин-3-амина с ТФУ (1,02 г, 99%) со 100% чистотой с помощью ВЭЖХ.

МС (ЭР)  $m/z$  239  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 74. 6-Фтор-4-иод-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этил)пиридин-3-амин.

В закрытом реакторе смешивают соль с ТФУ 6-фтор-4-иодпиридин-3-амина (0,36 г, 1,50 ммоль), 2-[2-(2-бромэтил)окси]тетрагидро-2Н-пиран (1,38 г, 6,60 ммоль), гидроксид калия (0,19 г, 3,30 ммоль), фторид калия (0,19 г, 3,30 ммоль) и иодид тетрабутиламмония (0,11 г, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение суток. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Гасят реакцию водой. Экстрагируют этилацетатом, промывают органическую фракцию водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над  $MgSO_4$ . После фильтрации концентрируют и очищают сырой продукт путем жидкостной хроматографии (от 0,1 до 1% раствора 2M  $NH_3$  в метаноле/ $CH_2Cl_2$ ) с получением титульного соединения (0,36 г, 66%) со степенью чистоты по данным ВЭЖХ, 100% ВЭЖХ.

МС (ЭР)  $m/z$  367  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 75. 2-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-иламино)этанол.

6-Фтор-4-иод-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этил)пиридин-3-амин (0,20 г, 0,55 ммоль) растворяют в этаноле (5,5 мл). Добавляют паратолуолсульфонат пиридиния (0,014 г, 0,055 ммоль). Реакционную смесь нагревают в течение суток до 50°C. Удаляют растворитель при пониженном давлении. Очищают путем жидкостной хроматографии (от 0,1 до 1% раствора 2M  $NH_3$  в метаноле/ $CH_2Cl_2$ ) с получением титульного соединения (44 мг, 28%) со степенью чистоты по данным ВЭЖХ 100.

МС (ЭР)  $m/z$  283  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 76. 6-Фтор-4-иод-N-(2-метоксиэтил)пиридин-3-амин.

В закрытом реакторе смешивают соль с ТФУ 6-фтор-4-иодпиридин-3-амина (0,36 г, 1,50 ммоль), 2-хлорэтил метиловый эфир (0,31 г, 3,30 ммоль), гидроксид калия (0,19 г, 3,30 ммоль), фторид калия (0,19 г, 3,30 ммоль) и иодид тетрабутиламмония (0,11 г, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь в течение суток нагревают до 100°C. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры. Гасят реакцию водой. Экстрагируют этилацетатом, органическую фракцию промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над  $MgSO_4$ . После фильтрации удаляют растворитель при пониженном давлении. Очищают сырой продукт путем жидкостной хроматографии (от 0,1 до 1% раствора 2M  $NH_3$  в метаноле/ $CH_2Cl_2$ ) с получением титульного соединения (0,09 г, 20%) со степенью чистоты по данным ВЭЖХ 80%.

МС (ЭР)  $m/z$  279  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 77. трет-Бутиловый эфир [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]метилкарбаминовой кислоты.

В раствор трет-бутилового эфира [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]карбаминовой кислоты (0,33 г, 0,86 ммоль) в 3 мл ДМФ добавляют гидрид натрия (620 мг, 26 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляют метилиодид (0,37 г, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фракцию промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Смесь сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Остаток очищают путем колоночной хроматографии (20% этилацетат в гексане) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,13 г, 38%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  1,45 (с, 9H), 3,08 (с, 3H), 3,59 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,20 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 7,38 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для трет-бутилового эфира [2-(6-фтор-4-иодпиридин-3-илокси)этил]метилкарбаминовой кислоты:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ $[M+1]^+$	Примечания
78	трет-бутил 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил (метил) карбамат	381	применяют иодметан
79	этил-[1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил]-карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир	395	применяют иодэтан

Пример приготовления 80. (S)-трет-Бутил 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат.

С помощью хиральной ВЭЖХ (колонки 4,6×150 мм Chiralpak® AD-H, 5:95 3A/C7, 0,6 мл/мин 270 нм) разделяют трет-бутил-1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат (3,11 г, 8,48 ммоль), в первой фракции получают (R)-трет-бутил 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат (1,09 г, 35%, >99% опт.чист.) и во второй фракции - (S)-бутил-1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат (1,13 г, 36%, >99% опт.чист.).

МС (ЭР) m/z 383 [M+1]<sup>+</sup>.

Определяют абсолютную конфигурацию обоих энантиомеров с помощью спектроскопического анализа методом колебательного кругового дихроизма (Vibration Circular Dichroic, VCD).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для (S)-трет-бутил-1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(метил)карбамата:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>
81	(R)-трет-бутил-1-(6-хлор-4-иодпиридин-3-ил)этилкарбамат	383
82	(R)-5-(1-азидоэтил)-2-фтор-4-иодпиридин	293

Пример приготовления 83. 4-Бензо[b]тиофен-7-ил-2-хлорпиридин.

В колбе соединяют 7-бромбензо[b]тиофен (1,7 г, 12 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,6 г, 7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (285 мг, 0,3 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфин)бифенил (63 мг, 0,2 ммоль), карбонат натрия (2М, 8 мл, 16 ммоль) и ТГФ (20 мл). Смесь нагревают до 100°C в течение 3 ч. Разбавляют смесью хлороформ/изопропанол (3/1). Раствор промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Концентрируют раствор под вакуумом, получают темный остаток. Очищают путем колоночной хроматографии (ДХМ → 20% ТГФ в ДХМ) с получением титульного соединения (1,14 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭР) m/z 246 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 84. 4-Бензо[b]тиофен-7-ил-2-фтор-5-метилпиридин.

В колбе соединяют 2-фтор-4-иод-5-метилпиридин (355 мг, 1,5 ммоль), 2-бензо[b]тиофен-7-ил-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан (282 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (61 мг, 0,07 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфин)бифенил (13 мг, 0,04 ммоль), карбонат натрия (2М, 1,5 мл, 3 ммоль) и ТГФ (10 мл).

Смесь нагревают до 100°C в течение 3 ч в масляной бане. Разбавляют смесью хлороформ/изопропанол (3/1). Раствор промывают насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Концентрируют под вакуумом, получают темный остаток. Очищают путем колоночной хроматографии (20% этилацетата в гексане) с получением титульного соединения (300 мг, 82%) в виде желтого масла.

МС (ЭР) m/z 244 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 4-бензо[b]тиофен-7-ил-2-фтор-5-метилпиридинина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>	Примечания
85	4-(бензо[b]тиофен-7-ил) никотинальдегид	240	
86	2-(4-(бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропаннитрил	297	
87	4-бензо[b]тиофен-7-ил-5-циклогексил-2-фторпиридин	270	диоксан, масляная баня
88	4-(4-бензо[b]тиофен-7-ил-6-фторпиридин-3-илметил) морфолин	329	
89	(4-бензо[b]тиофен-7-ил-6-фторпиридин-3-илметил) диметиламин	287	
90	трет-бутиловый эфир N-(4-бензо[b]тиофен-7-ил-6-фторпиридин-3-илметил) метилкарбаминовой кислоты	372	
91	N-(4-бензо[b]тиофен-7-илпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропионамид	311	
92	4-бензо[b]тиофен-7-ил-2-хлор-5-метоксимицетоксилидин	306	
93	4-бензо[b]тиофен-7-ил-2-хлор-5-этоксилидин	290	
94	4-бензо[b]тиофен-7-илпиридин	212	Нагревают до 100°C

Пример приготовления 95. 1-(4-(Бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этанол.

Раствор 4-бензо[b]тиофен-7-илпиридин-3-карбальдегида (1,5 г, 6,27 ммоль в ТГФ (50 мл) охлаждают в круглодонной колбе на 250 мл до 0°C и постепенно добавляют в раствор бромидметилмагния (2,38 г, 6,90 ммоль, 2,30 мл). Смесь перемешивают от 0°C до комнатной температуры в течение 2 ч. Гидролизуют смесь, смешав с 1н. HCl (200 мл). Доводят pH до 11 гидроксидом аммония. Экстрагируют смесь хлороформ/изопропанол (3/1, 200 мл). Промывают органическую фазу водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Очищают путем жидкостной хроматографии (гексан → 10% этилацетата в гексане, затем 20% ТГФ в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого масла (1,00 г, 62%).

МС (ЭР) m/z 256 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 96. 3-(1-Азидоэтил)-4-(бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин.

Применяя методику, сходную с описанной выше для 5-(1-азидоэтил)-2-фторпиридинина, с получением титульного промежуточного седиения из 1-(4-(бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этанола в виде коричневого масла (0,66 г, 93%).

МС (ЭР) m/z 280 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 97. 2-(4-(Бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-амин.

Тетрагидроборат натрия (296 мг, 7,83 ммоль) и тетрахлорид циркония (684 мг, 2,9 ммоль) растворяют в ТГФ (1 мл) до молочного раствора. Добавляют раствор 2-(4-бензо[b]тиофен-7-ил-6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропионитрила (580 мг, 1,96 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Реакцию гасят путем переливания смеси в воду со льдом. Смесь экстрагируют смесью хлороформ/изопропанол (3/1). Подщелачивают водную фазу путем добавления разбавленного гидроксида аммония и фильтруют. Экстрагируют фильтрат хлороформом, сушат объединенную органическую фазу и концентрируют, получают бледно-желтое твердое вещество (500 мг, 84%).

МС (ЭР) m/z 301 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 98. 1-(4-(Бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этанамин.

В раствор 3-(1-азидоэтил)-4-бензо[*b*]тиофен-7-илпиридина (0,66 г, 2,35 ммоль) в этаноле (10 мл), муравьиной кислоты (1,08 г, 23,54 ммоль) и гидразина (754,4 мг, 23,54 ммоль) в круглодонной колбе на 50 мл в ледяной бане добавляют никель Ренея (1,38 г, 23,5 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и отфильтровывают никель Ренея. Разбавляют фильтрат гидроксидом аммония. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением титульного соединения в виде коричневого масла (0,6 г, 100%).

МС (ЭР) *m/z* 255 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этанамина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>
99	1-(6-Фтор-4-иодпиридин-3-ил)этанамин	267
100	( <i>R</i> )-1-(4-(Бензо[ <i>b</i> ]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этанамин	273

Пример приготовления 101. трет-Бутил 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этилкарбамат.

В раствор 1-(4-бензо[*b*]тиофен-7-илпиридин-3-ил)этиламина (0,6 г, 2,36 ммоль) добавляют триэтиламин (477,4 мг, 4,72 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,03 г, 4,72 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляют хлороформом (100 мл), промывают насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Очишают остаток путем жидкостной хроматографии (от 20% этилацетата в гексане до 10% метанола в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (0,84 г, 67%).

МС (ЭР) *m/z* 355 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для трет-бутил 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этилкарбамата:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>
102	трет-бутил 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этилкарбамат	367
103	трет-бутил 2-(4-(бензо[ <i>b</i> ]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропилкарбамат	401
104	( <i>R</i> )-трет-бутил 1-(4-(бензо[ <i>b</i> ]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этилкарбамат	373

Пример приготовления 105. трет-Бутил 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(2-фторэтил)карбамат.

В раствор трет-бутилового эфира [1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил]карбаминовой кислоты (300 мг, 819 мкмоль) при 0°C добавляют гидрид натрия (58,9 мг, 2,46 ммоль). Смесь перемешивают при температуре от 0°C до комнатной в течение 1 ч. Добавляют 1-фтор-2-иодэтан (570 мг, 3,28 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и затем при 50°C в течение суток. Разбавляют смесь хлороформ/изопропанол (3/1, 100 мл) и промывают водой/насыщенным водным хлоридом натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом, получают сырой продукт. Сырой продукт очишают путем жидкостной хроматографии (20% этилацетат в гексане), получают 140 мг титульного соединения (41%).

МС (ЭР) *m/z* 413 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример приготовления 106. 4-Бензо[*b*]тиофен-7-ил-3-метоксиметоксициридин.

Раствор А. Раствор 3-метоксиметоксициридина (2,5 г, 18 ммоль) в диэтиловом эфире (90 мл) обрабатывают при -70°C трет-бутиллитием (1,7М в пентане, 10 мл, 18 ммоль) по каплям в течение более 10 мин. Смесь перемешивают при -70°C в течение 40 мин и по каплям в течение более 5 мин добавляют раствор триизопропилбората (5 мл, 22 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и затем удаляют ледяную баню и оставляют смесь медленно нагреваться до комнатной температуры.

Раствор В. Раствор 7-бромбензо[*b*]тиофена (3,8 г, 18 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфин)бифенила

(268 мг, 0,90 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (732 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) обрабатывают 2М водным карбонатом натрия (72 мл, 36 ммоль). Раствор нагревают до 80°C, после чего раствор остывает до комнатной температуры.

Раствор В по каплям обрабатывают раствором А в течение более 10 мин. Полученный раствор нагревают до 85°C в течение 5 ч. Охлаждают смесь до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом и водой. Промывают органическую фазу водой и насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают путем колоночной хроматографии со 120 г силикагеля, элюируя с градиентом от ДХМ до этилацетата, с получением титульного соединения (3,8 г) содержащего некоторое количество исходного 3-метоксиметоксиридина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, J=4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8 Гц, 1H), 7,33-7,50 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,36 (с, 3H).

Пример приготовления 107. 2-Хлор-4-[7-(2-хлорпиридин-4-ил)бензо[б]тиофен-2-ил]пиrimидин.

В круглодонной колбе на 500 мл охлаждают раствор 4-бензо[б]тиофен-7-ил-2-хлорпиридины (13 г, 53,1 ммоль) и триизопропилбората (20 г, 106 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -70°C в атмосфере азота. В охлажденный раствор добавляют дизопропиламид лития (2М в ТГФ, 53 мл, 106 ммоль) постепенно в течение 30 мин. Смесь перемешивают непрерывно в течение дополнительно 1 ч в охлаждающей бане. Смесь постепенно переносят в рефлюкс с раствором 2,4-дихлорпиримидина (12 г, 106 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,2 г, 53 ммоль) и карбоната натрия (35 мл, 3М, 106 ммоль) в ТГФ (150 мл) в течение более 30 мин. Перемешивают в рефлюксе в течение дополнительно 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 500 мл хлороформа/изопропанола (3/1) и 200 мл воды. Полученное твердое вещество собирают путем фильтрации из смеси хлороформ/изопропанол/вода. Вещество промывают ДХМ и сушат под вакуумом. Фракции разделяют смесью хлороформ/изопропанол/вода. Органическую фазу промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом, получают коричневый остаток. Остаток очищают путем жидкостной хроматографии (10% метанол в ДХМ) и получают дополнительный продукт. Соединяют две порции титульного соединения (13 г, 68%).

МС (ЭР) т/з 358 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-хлор-4-[7-(2-хлорпиридин-4-ил)бензо[б]тиофен-2-ил]пиrimидина, используя соответствующие исходные материалы:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>	Примечания
108	2-хлор-5-фтор-4-[7-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)-бензо[б]тиофен-2-ил]пиrimидин	374	

109	2-хлор-4-[7-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-2-ил] пиримидин	356	применяли 3 моля 2-(ди-трет-бутил фосфин) бифенил
110	2-хлор-4-[7-(5-циклогексил-2-фтор-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-2-ил]-5-фтор-пиридимидин	400	
111	4-(4-[2-(2-хлор-5-фтор-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-7-ил]-6-фтор-пиридин-3-илметил)морфолин	459	
112	{4-[2-(2-хлор-5-фтор-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-7-ил]-6-фтор-пиридин-3-илметил}диметиламин	417	
113	трет-бутиловый эфир {4-[2-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-7-ил]-6-фтор-пиридин-3-илметил}метилкарбаминовой кислоты	502	
114	<i>N</i> -(4-[2-(2-хлор-5-фтор-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-7-ил]-пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропионамид	441	
115	2-хлор-5-фтор-4-[7-(3-метоксиметокси-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-2-ил] пиримидин	420	
116	2-хлор-4-[7-(2-хлор-5-этокси-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-2-ил]-5-фтор-пиридимидин	402	
117	2-хлор-4-[7-(2-хлор-5-метоксиметокси-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-2-ил]-5-фтор-пиридимидин	436	
118	2-хлор-5-фтор-4-(7-пиридин-4-ил-бензо[b]тиофен-2-ил) пиримидин	342	
119	4-(7-бром-бензо[b]тиофен-2-ил)-2-хлор-5-фторпиридимидин	476	
120	4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-2,5-дихлорпиридимидин	359	
121	4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-2-хлор-5-метилпиридимидин	339	
122	4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-2-хлорпиридимидин	325	
123	трет-бутил 1-(4-(2-(2-хлор-5-фторпиридимидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-2-метилпропилкарбамат	485	
124	трет-бутил 2-(4-(2-(2-хлор-5-фторпиридимидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропилкарбамат	531	
125	(R)-трет-бутил 1-(4-(2-(2-хлор-5-фторпиридимидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил) этилкарбамат	503	

Пример приготовления 126. 4-[2-(2-Хлор-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил]пиридин-3-ол.

Раствор 2-хлор-5-фтор-4-[7-(3-метоксиметокси)пиридин-4-ил]бензо[b]тиофен-2-ил]пириимида (4 г, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывают 5н. HCl (3 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и разбавляют насыщенным водным бикарбонатом натрия и ДХМ. Фазы разделяют и фильтруют каждую фазу. Твердую фракцию органической фазы промывают ДХМ и получают названное соединение (300 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. Твердую фракцию водной фазы промывают водой и сушат с получением титульного соединение (300 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. Полученные вещества объединяют и получают титульное соединение (600 мг; 17%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

МС (ЭР)  $m/z$  358  $[M+1]^+$ .

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 4-[2-(2-хлор-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил]пиридин-3-ола, используя соответствующие исходные материалы:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ $[M+1]^+$
127	6-хлор-4-[2-(2-хлор-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил]пиридин-3-ол	392

Пример приготовления 128. 2-(2-(5-(Гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион.

Смесь 2-(2-азидоэтил)изоиндолин-1,3-диона (12 г, 55,5 ммоль) и 2-пропин-1-ола (3,88 мл, 66,6 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревают до 90°C в закрытом реакторе в течение 3 дней. Охлаждают до комнатной температуры и собирают твердое вещество. Очищают путем колоночной хроматографии (от ДХМ до 2% метанола в ДХМ) и получают титульное соединение (первая фракция) в виде белого твердого вещества (4,7 г, 31%).

МС (EI)  $m/z$  273  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 129. 2-(2-(4-(Иодметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион.

Смесь трифенилфосфина (0,29 г, 1,10 ммоль) и иода (0,28 г, 1,10 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивают в течение 10 мин. Добавляют 1Н-имидазол (0,12 г, 1,84 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Добавляют 2-(2-(4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (0,2 г, 0,73 ммоль) и перемешивают в течение суток при комнатной температуре. Разбавляют ДХМ и промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем хроматографии на колонках (от ДХМ до 20% этилацетата в ДХМ) и получают титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,22 г, 78%).

МС (EI)  $m/z$  383  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 130. 2-(2-(4-Метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион.

Смесь 2-(2-(4-(подметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (1 г, 2,62 ммоль) и 0,2 г 10% палладия на углероде в этаноле перемешивают (10 мл) в атмосфере водорода в течение суток. Фильтруют для удаления твердого вещества и концентрируют остаток. Его очищают путем колоночной хроматографии (от ДХМ до 20% этилацетата в ДХМ) и получают титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,5 г, 74%).

МС (EI)  $m/z$  257  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 131. 2-(2-[1,2,3]Триазол-1-илэтил)изоиндол-1,3-дион.

В круглодонную колбу на 5 л, оснащенную механической мешалкой, устройством для подачи азота и датчиком температуры, добавляют 1Н-1,2,3-триазол (250 г, 3,51 моль), N-(2-бромэтил)фталимид (942 г, 3,52 моль) и 1500 мл ДМФ; смесь охлаждают до 15°C. Смесь перемешивают до тех пор, пока все твердые вещества практически не растворятся, и затем охлаждают в ледяной бане. Порциями на протяжении более 10 мин добавляют карбонат цезия (1145 г, 3,51 моль). Реакционная смесь экзотермично нагревается до 21°C. Смесь оставляют перемешиваться и доходить до комнатной температуры в течение суток. Реакционную смесь переливают в колбу на 12 л, содержащую 8 л воды со льдом. Сусpenзию перемешивают в течение 30 мин и затем фильтруют, твердое вещество промывают 3 л воды. Сушат на воздухе в течение 2 ч. Проводят перекристаллизацию смеси региоизомеров с помощью 7 л абсолютного этанола. Твердое вещество отделяют путем фильтрации и сушат на воздухе. Снова проводят перекристаллизацию с помощью 16 л абсолютного этанола. Снова отделяют твердое вещество путем фильтрации и промывают ледяным этанолом (1000 мл). Вещество сушат в вакууме при 40°C и получают титульное соединение в виде белого твердого вещества, 292,7 г (34%).

МС (ЭИ)  $m/z$  243  $[M+1]^+$ .

Пример приготовления 132. 2-[1,2,3]Триазол-1-илэтиламин.

В круглодонной колбе на 5 л, содержащей 2 л абсолютного этанола, растворяют 2-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)изоиндол-1,3-дион (106 г, 437,59 ммоль). Смесь нагревают при перемешивании до 70°C в атмо-

сфере азота; при этой температуре по каплям добавляют моногидрат гидразина (23 мл, 463,76 ммоль) в течение более 10 мин. Смесь становится гомогенной и приобретает желтый цвет. Спустя примерно 30 мин при этой температуре в реакционной смеси начинает образовываться твердое вещество и цвет постепенно становится со временем менее желтым. Спустя 7 ч нагрев убирают и охлаждают до комнатной температуры более 1 ч. Фильтруют сквозь диатомовую землю и промывают 1000 мл этанола. Выпаривают до полутвердого состояния. Растворяют в 2 л  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , фильтруют через диатомовую землю и снова выпаривают. Разбавляют остаток в толуоле (1500 мл) и фильтруют через диатомовую землю для удаления нерастворимого светло-коричневого твердого вещества. Выпаривают и помещают на сутки в вакуум. Полученное масло растворяют в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и снова фильтруют через слой диатомовой земли. Выпаривают и получают 43,9 г (90%) титульного соединения в виде мутного масла.

МС (ЭР)  $m/z$  112  $[\text{M}+1]^+$ .

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 2-[1,2,3]триазол-1-илэтиламина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ $[\text{M}+1]^+$
133	(1-(2-аминоэтил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метанол	143
134	2-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этанамин	127

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для {5-фтор-4-[7-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амина:

Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ $[\text{M}+1]^+$	Комментарии
135	трет-бутиловый эфир (6-фтор-4-(2-[5-фтор-2-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтиламино)-пиrimидин-4-ил]-бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-илметил)-метилкарбаминовой кислоты	578	
136	[4-(7-бром-бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-ил]-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин	419, 421	
137	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	401, 403	
138	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-5-хлорпиrimидин-2-амин	435, 437	
139	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-5-метилпиrimидин-2-амин	415, 417	
140	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(3-(1-аминоэтил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	461	<i>in situ</i> с помощью ТФУ удаляют защитную группу Bos (трет-бутил-карбамат)

141	( <i>R</i> )-трет-бутил 1-(6-фтор-4-(2-(5-фтор-2-(2-(5-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)пиirimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этилкарбамат	609	из хиального предшественника
142	( <i>R</i> )-трет-бутил 1-(6-фтор-4-(2-(5-фтор-2-(2-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)пиirimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-ил)этилкарбамат	593	из хиального предшественника

Пример приготовления 143. {5-Фтор-4-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил]пиirimидин-2-ил}-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин.

В ДМСО (30 мл) соединяют [4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиirimидин-2-ил]-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин (1,5 г, 3,45 ммоль), бис(пинаколато)дигоран (1,05 г, 4,14 ммоль), ацетат калия (1,02 г, 10,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (280 мг, 0,35 ммоль). Полученную смесь троекратно дегазируют и нагревают ее до 80°C в течение суток. Смесь охлаждают до комнатной температуры и переливают ее в воду. Фильтруют для получения влажного твердого вещества, растворяют в смеси хлороформ/изопропанол (3:1, об.), промывают насыщенным водным хлоридом натрия и затем сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом. Очищают путем хроматографии (от гексана до этилацетата) и получают титульное соединение (1,3 г, 81%).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для упомянутых ранее промежуточных соединений:

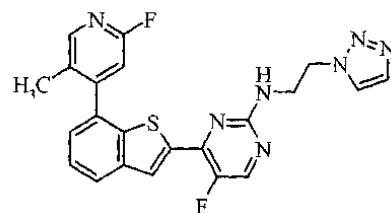
Пример приготовления	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>
144	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-хлор-4-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиirimидин-2-амин	483
145	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-метил-4-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиirimидин-2-амин	463
146	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиirimидин-2-амин	449

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с методикой, описанной далее для *N*-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиirimидин-2-амина:

Пример приготовления	Название соединения	MC (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>	Примечания
147	(4-(7-[5-(1-азидо-этил)-2-фтор-пиридин-4-ил]-бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фтор-пиrimидин-2-ил)-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил) амин	505	
148	(5-фтор-4-(7-[2-фтор-5-(1-метоксиметокси-этил)-пиридин-4-ил]-бензо[b]тиофен-2-ил)-(2-пиrimидин-2-ил)-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил) амин	524	
149	[5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-[2-(тетрагидро-пиран-2-илокси)этокси]-пиридин-4-ил)-бензо[b]тиофен-2-ил)-(2-пиrimидин-2-ил)-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил) амин	580	
150	(R)-N-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(5-(1-азидоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	487	
151	2-[2-(6-фтор-4-(2-[5-фтор-2-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтиламино)пиrimидин-4-ил]-бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-илокси)этил]изоиндол-1,3-дисн	625	
152	[2-(6-фтор-4-(2-[5-фтор-2-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтиламино)пиrimидин-4-ил]-бензо[b]тиофен-7-ил)пиридин-3-илокси)-этил]метилкарбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир	609	
153	(R)-2-(1-(4-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-илокси)пропан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион	639	
154	(S)-2-(1-(4-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-илокси)пропан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион	639	

155	трет-бутил 1-(4-(2-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-метилпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-хлорпиридин-3-ил)этилкарбамат	592	
156	трет-бутил 1-(4-(2-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)пиrimidin-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-хлорпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат	592	
157	трет-бутил 1-(4-(2-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этилкарбамат	579	
158	<i>N</i> -(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(2-хлор-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиридин-2-амин	596	Условия такие же, как в примере 17
159	трет-бутил 4-(1-(4-(2-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-хлорпиридин-3-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат	664	Условия такие же, как в примере 17
160	трет-бутил 1-(4-(2-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-метилпиридин-3-ил)этилкарбамат	575	Условия такие же, как в примере 17

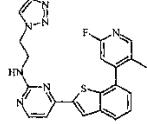
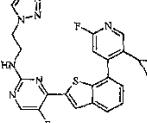
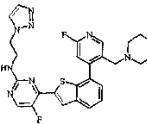
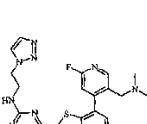
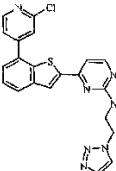
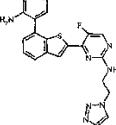
Пример 1. *N*-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimidin-2-амин.



В н-бутаноле (2 мл) в сосуде под давлением соединяют 2-хлор-5-фтор-4-[7-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил]пиrimidin (200 мг, 0,54 ммоль) и 2-[1,2,3]триазол-1-илэтиламин (120 мг, 21,1 ммоль), возможно также применять в качестве растворителя диоксан, диоксан-NMP (N-метилпирролидинон) и NMP сам по себе. Смесь нагревают на масляной бане до 120-150°C в течение суток (или в микроволновом реакторе в течение 10-60 мин). Разбавляют смесь хлороформ/изопропанол (3/1). Промывают раствор насыщенным водным хлоридом натрия, сушат над сульфатом натрия, раствор концентрируют под вакуумом, получают темный остаток. Очищают его путем колоночной хроматографии (ДХМ → 10% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (140 мг, 59%).

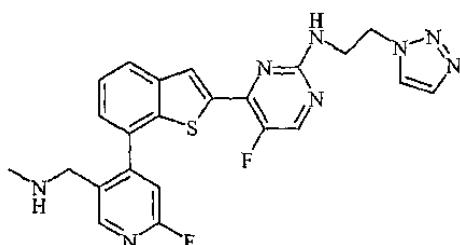
МС (ЭР) m/z 450 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной в предыдущем примере:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>	Примечания
2		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	432	Применяют 3 эквивалента триэтиламина
3		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(5-циклогексил-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	476	
4		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(морфолинометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	534	
5		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(5-(диметиламино)метил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	492	
6		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(2-хлорпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	434	
7		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(3-аминопиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	433	

8		4-(2-(2-(1H-1,2,3- триазол-1- ил) этиламино) -5- фторпиrimидин-4- ил) бензо[b]тиофен-7- ил) пиридин-3-ол	434	
9		4-(2-(2-(1H-1,2,3- триазол-1- ил) этиламино) -5- фторпиrimидин-4- ил) бензо[b]тиофен-7- ил) -6-хлорпиридин-3-ол	468	
10		N-(2-(1H-1,2,3- триазол-1-ил) этил) -4- (7-(2-хлор-5- этокси-4- ил) бензо[b]тиофен-2- ил) -5-фторпиrimидин-2- амин	496	
11		N-(2-(1H-1,2,3- триазол-1-ил) этил) -5- фтор-4-(7-(пиридин-4- ил) бензо[b]тиофен-2- ил) пиридин-2-амин	418	
12		N-(2-(1H-1,2,3- триазол-1-ил) этил) -4- (7-(5-(1-амино-2- метилпропан-2-ил)-2- фторпиридин-4- ил) бензо[b]тиофен-2- ил) -5-фторпиrimидин-2- амин	507	С помощью ТФУ удаляют защитную группу Вос

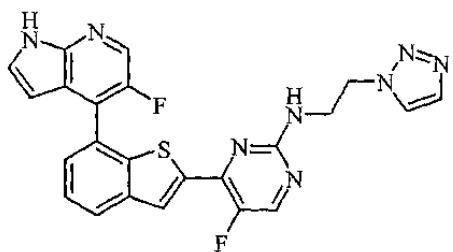
Пример 13. N-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-((метиламино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин.



Соединяют трет-бутиловый эфир (6-фтор-4-{2-[5-фтор-2-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтиламино)пиrimидин-4-ил]бензо[b]тиофен-7-ил}пиридин-3-илметил)метилкарбаминовой кислоты (0,30 г, 0,51 ммоль), ледяную ТФУ (2,0 мл) и безводный ДХМ (2,2 мл). Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпаривают растворители. Разбавляют полученный остаток с помощью ДХМ и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Отделяют органическую фракцию и сушат ее над сульфатом магния. Фильтруют и концентрируют под вакуумом, получают сырой продукт. Очищают путем колоночной хроматографии [0,1% → 2% 2М амиака в метаноле/ДХМ] с получением титульного соединения (0,20 г, 83%).

МС (ЭР) m/z 479 [M+1]<sup>+</sup>.

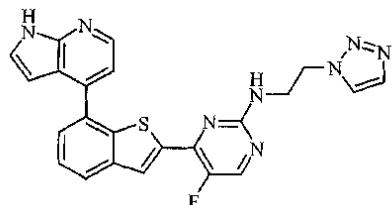
Пример 14. N-{2-(1H-1,2,3-Triazol-1-ил)этил}-5-фтор-4-(7-(5-фтор-1Н-пиррол[2,3-b]пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин.



В 2 мл смешанного растворителя из ДМФ (в других вариантах реализации - диоксан, ТГФ, ДМСО, и  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) и воды (4/1, по объему) соединяют {5-фтор-4-[7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил]пиrimидин-2-ил}-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин (0,105 г, 0,23 ммоль), 3-фтор-4-бром-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин (51 мг, 0,30 ммоль), восьмиводный гидроксид бария (0,21 г, 0,68 ммоль, в других воплощениях - карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (20 мг, 0,025 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 2,5 ч (или нагревают в микроволновой печи в течение 10-60 мин). Охлаждают до комнатной температуры. Разбавляют ее 50 мл смеси хлороформ/изопропанол (3:1, по объему), промывают ее водой и насыщенным водным хлоридом натрия и сушат над сульфатом магния. Удаляют органический растворитель, получают сырой продукт. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан  $\rightarrow$  этилацетат) с получением титульного соединения (0,05 г, 47%).

МС (ЭР)  $m/z$  475  $[\text{M}+1]^+$ .

Пример 15. N-(2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин.

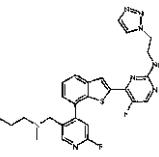
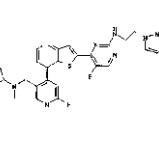
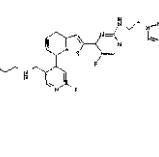
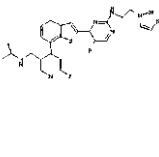
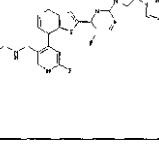
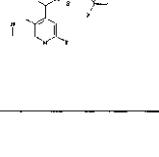


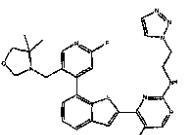
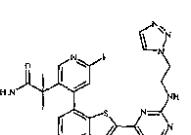
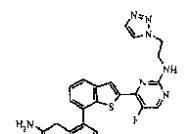
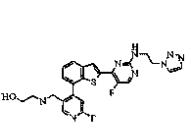
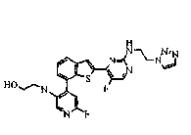
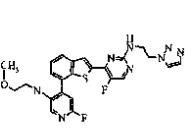
В 4 мл смешанного растворителя из ДМФ и воды (4/1, по объему) соединяют N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин (0,28 г, 0,6 ммоль), 4-бром-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин (100 мг, 0,51 ммоль), восьмиводный гидроксид бария (0,48 г, 1,52 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (40 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 45 мин. Охлаждают ее до комнатной температуры. Разбавляют смесью хлороформ/изопропанол (3:1) 50 мл. Промывают водой и насыщенным водным хлоридом натрия и сушат над сульфатом магния. Удаляют органический растворитель и получают сырой продукт. Очищают путем колоночной хроматографии (гексан  $\rightarrow$  этилацетат) с получением титульного соединения (0,17 г, 75%).

МС (ЭР)  $m/z$  457  $[\text{M}+1]^+$ .

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной в предыдущем примере:

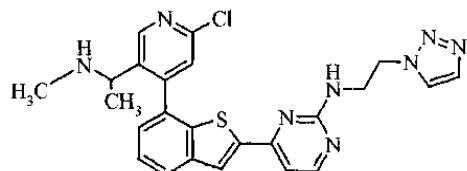
Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>	Примечания
16		2-((4-(2-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)метокси)этанол	510	
17		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(азетидин-1-илметил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	505	В течение 10 минут при 100°C. Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> и 2-(ди-трет-бутилфосфин)бифенил применяют в качестве катализатора и лиганда. С помощью нормальнофазовой и обратнофазовой хроматографии в течение очистки.
18		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimidin-2-амин	519	Сходные условия с Примером 17
19		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(циклогексиламинометил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	505	Сходные условия с Примером 17

20		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-((метил(пропил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	521	
21		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-((изопропил(метил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	521	
22		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-((пропиламино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	507	
23		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-((изопропиламино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	507	
24		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(5-(этиламино)метил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	491	
25		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил)этил)-4-(7-(5-(этил(метил)амино)метил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	507	

26		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-1-ил) этил)-4-(7-(5-((4,4-диметилоксазолидин-3-ил) метил)-2-фторпиридин-4-ил) бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	549	
27		2-(4-(2-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил) этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил) бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропанамид	521	
28		2-(4-(2-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил) этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил) бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил) ацетамид	493	
29		2-((4-(2-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил) этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил) бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил) метиламино) этианол	509	Сходные условия с Примером 17
30		2-(4-(2-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил) этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил) бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-иламино) этианол	495	
31		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил) этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(2-метоксиэтиламино)пиридин-4-ил) бензо[b]тиофен-2-ил) пиrimидин-2-амин	509	

32		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фторэтиламино)этил)пиридиин-2-аминобензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	525	
33		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)-5-метилпиrimидин-2-амин	475	
34		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)-5-хлорпиrimидин-2-амин	495	
35		2-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)окси)-пропан-2-ол	510	

Пример 36. *N*-(2-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(2-хлор-5-(1-(метиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин.



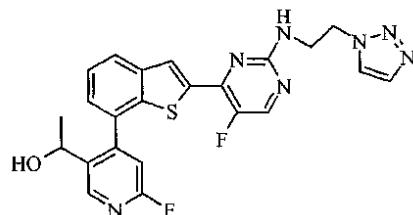
Соединяют трет-бутил 1-(4-(2-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)пиrimидин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-7-ил)-6-хлорпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат (300 мг, 0,5 ммоль) и ледяной ТФУ (2,0 мл) в безводном ДХМ (6 мл). Перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Разбавляют полученный остаток ДХМ и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Отделяют органическую фракцию и сушат ее над сульфатом магния. Фильтруют и концентрируют под вакуумом до получения остатка. Очищают остаток путем колоночной хроматографии [0,1% → 2% 2М аммиака в метаноле/ДХМ] с получением титульного соединения (175 мг, 70%).

МС (ЭР) *m/z* 491 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для *N*-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(2-хлор-5-(1-(метиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амина:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) m/z [M+1] <sup>+</sup>
37		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-хлорпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-метилпиримидин-2-амин	492
38		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	564
39		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-метилпиримидин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	475

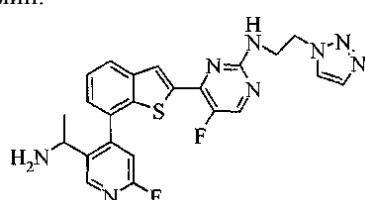
Пример 40. 1-(4-(2-(2-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этанол.



В раствор 5-фтор-4-{7-[2-фтор-5-(1-метоксиметоксиэтил)пиридин-4-ил]бензо[b]тиофен-2-ил}-пиридин-2-ил)-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтила (350 мг, 0,67 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 5 мл 1н. HCl. Смесь перемешивают в течение суток. Разбавляют реакционную смесь карбонатом натрия (2н.). Экстрагируют продукт хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом, получают сырой продукт. Очищают его путем колоночной хроматографии (10% метанола в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (150 мг, 47%).

МС (ЭР) m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>, 502 [M+Na]<sup>+</sup>.

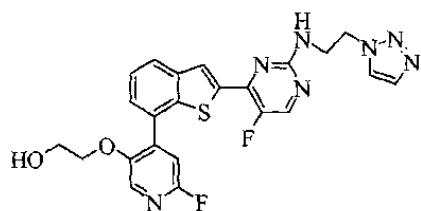
Пример 41. *N*-(2-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин.



В этаноле (20 мл) в атмосфере азота соединяют теллур (1,27 г, 10 ммоль) и тетрагидроборат натрия (0,9 г, 2,4 ммоль). Смесь нагревают и перемешивают в рефлюксе до тех пор, пока она не образует прозрачно-красный раствор. Добавляют в нее 5 мл раствора (4-{7-[5-(1-азидоэтил)-2-фторпиридин-4-ил]бензо[b]тиофен-2-ил}-5-фторпиримидин-2-ил)-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амина (400 мг, 0,8 ммоль) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. Отфильтровывают черное твердое вещество. Промывают твердое вещество метанолом и ДХМ. Выпаривают объединенные маточные растворы и получают сырой продукт. Очищают сырой продукт путем жидкостной хроматографии (хлороформ/метанол/гидроксид аммония, 7/3/0,05) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 52%).

МС (ЭР) m/z 479 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 42. 2-(4-(2-(2-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-илокси)этанол.



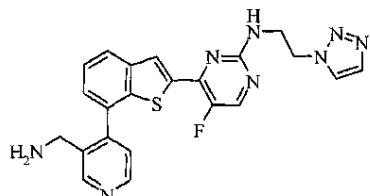
В раствор [5-фтор-4-(7-{2-фтор-5-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]пиридин-4-ил}бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-ил]-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амина (190 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляют п-толуолсульфонат пиридиния (8,23 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивают при 55°C в течение суток. Охлаждают раствор. Раствор концентрируют под вакуумом, получают желтое масло. Очищают путем колоночной хроматографии (метиленхлорид → 10% метанола в метиленхлориде) с получением титульного соединения (0,14 г, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭР)  $m/z$  496 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующий пример для (5-фтор-4-{7-[2-фтор-5-(1-метоксиметоксил)пиридин-4-ил]бензо[b]тиофен-2-ил}пиrimидин-2-ил)-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин получают в соответствии с методикой, сходной с описанной в предыдущем примере:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) $m/z$ [M+1] <sup>+</sup>
43		2-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-хлорпиридин-3-илокси)этанол	512

Пример 44. N-(2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(3-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин.



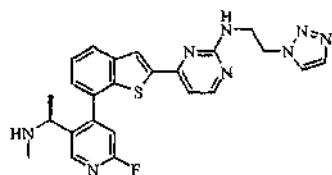
В 10 мл диоксана соединяют 3-(Вос-аминометил)пиридин-4-борную кислоту (100 мг, 0,4 ммоль), [4-(7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-ил]-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин (100 мг, 0,24 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 мг, 0,01 ммоль), (2-ди-трет-бутилфосфин)бифенил (3 мг, 0,01 ммоль) и карбонат натрия (2M, 0,3 мл, 0,6 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 31 ч в масляной бане. Разбавляют смесью хлороформ/изопропанол (3/1). Промывают раствор насыщенным водным хлоридом натрия. Сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют под вакуумом, получают темный остаток. Очищают путем колоночной хроматографии (20% этилацетата в гексане), получают продукт с защитными группами Вос в виде желтого твердого вещества. Растворяют в ТФУ (30% в ДХМ) и перемешивают раствор в течение 30 мин. Выпаривают ТФУ. Растворяют соль ТФУ в 5 мл аммиака в метаноле (7Н). Очищают количественный продукт путем жидкостной хроматографии (ДХМ → хлороформ/метанол/30% гидроксид аммония, 7/3/0,05) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, 39%).

МС (ЭР)  $m/z$  467 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной в предыдущем примере:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	MC (ЭВ) $m/z$ [M+1] <sup>+</sup>
45		(R)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-хлорпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	495
46		(R)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-хлорпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	477
47		(S)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(1-(метиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	493
48		(S)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(2-фтор-5-(1-(метиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-метилпиrimидин-2-амин	489
49		(S)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-хлор-4-(7-(2-фтор-5-(1-(метиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	509
50		N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-(этиламино)этил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	507

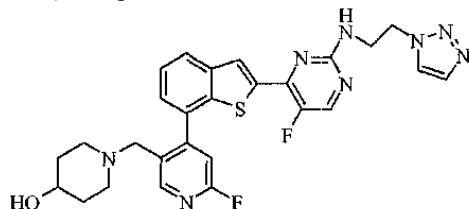
Пример 51. (S)-N-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)ethyl)-4-(7-(2-fluoro-5-(1-(methylamino)ethyl)pyridin-4-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)пиrimидин-2-амин.



В ацетонитриле (3 мл) и воде (1,5 мл) соединяют {5-фтор-4-[7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил]пиридин-2-ил}-(2-[1,2,3]триазол-1-илэтил)амин (0,32 г, 0,71 ммоль) и (S)-трет-бутил 1-(6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)этил(метил)карбамат (0,25 г, 0,65 ммоль). Очищали с помощью пропускания азота в течение 10 мин и добавляют Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,039 г, 0,047 ммоль). Смесь нагревают в микроволновом реакторе в течение 10 мин до 120°C, охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель в потоке азота. Проводят хроматографию остатка на силикагеле с градиентом 1% ТГФ/этилацетат → 10% ТГФ/этилацетат; затем с градиентом 1% (10% метанол, содержащий 0,5М аммиак в ДХМ)/ДХМ → 20% (10% метанол, содержащий 0,5М аммиак в ДХМ)/ДХМ, получают промежуточное соединение с защитными группами Вос (0,14 г, 37%). Промежуточное соединение с защитными группами Вос обрабатывают ДХМ (2 мл) и ТФУ (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпаривают ТФУ под вакуумом и разделяют остаток между ДХМ и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Промывают органическую фазу водой, насыщенным хлоридом натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают растворитель под вакуумом. Очищают путем обратно-фазовой хроматографии с получением титульного соединения (0,1 г).

МС (ЭР) m/z 475 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 52. 1-((4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)ethyl)amino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)benzo[b]thiophen-7-yl)-6-fluoropyridin-3-yl)methylpiperidin-4-ол.

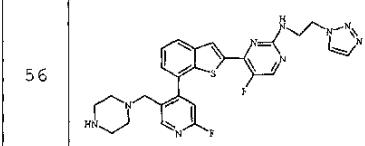
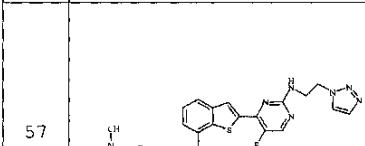
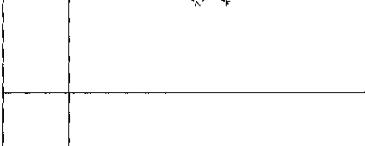
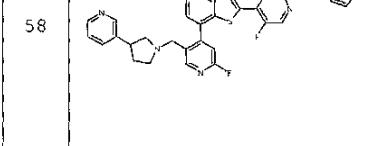
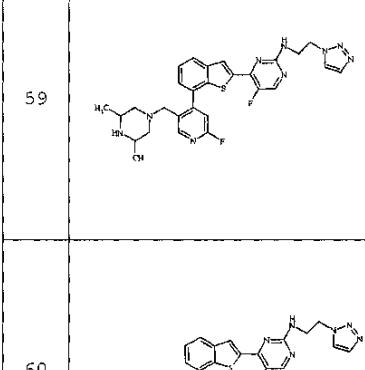
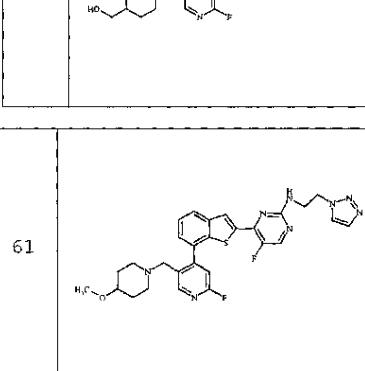
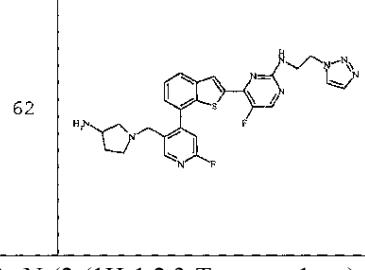


В ацетонитриле (3,0 мл) соединяют 5-(бромметил)-2-фтор-4-иодпиридин (0,2 г, 0,63 ммоль), пиперидин-4-ол (0,192 мг, 1,9 ммоль) и дизопропилэтиламин (0,22 мл, 1,27 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Органический растворитель удаляют и получают сырой 1-((6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ол. В ТГФ (3 мл) и воде (1 мл) соединяют сырой 1-((6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ол (0,63 ммоль), N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиридин-2-амин (0,15 г, 0,32 ммоль, карбонат натрия (0,102 г, 0,96 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфо)бифенил (0,006 г, 0,06 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,026 г, 0,1 ммоль). Смесь нагревают до 120°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. Свежеполученную реакционную смесь переносят в колонку с сильной катионообменной смолой (SCX) (10 г). Проводят элюцию желаемого продукта 2н. аммиаком в метаноле (40 мл) и концентрируют. Очищают с помощью обратно-фазовой хроматографии (28% изократический раствор при 85 мл/мин в течение 8 мин на колонках 30×75 мм, 5 мм, C<sub>18</sub> ODB MS XBridge<sup>TM</sup>, растворитель А: вода с 0,01М бикарбоната аммония, растворитель В: ацетонитрил) с получением титульного соединения (91 мг, 52%).

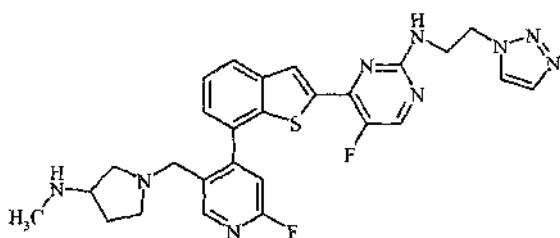
МС (ЭР) m/z 549 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для 1-((4-(2-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ethyl)amino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)benzo[b]thiophen-7-yl)-6-fluoropyridin-3-yl)methylpiperidin-4-ола:

Пр.	Структура	Название соединения	Физические данные MC (ЭР) <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>
53		2-((4-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-il)benzothiophen-7-il)-6-fluoropyridin-3-il)methyl)amino)ethanol	523
54		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ethyl)-5-fluoropyrimidin-4-(7-(2-fluoro-5-(piperidin-1-ylmethyl)pyridin-4-il)benzothiophen-2-il)pyrimidin-2-amin	533
55		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ethyl)-5-fluoropyrimidin-4-(7-(2-fluoro-5-(4-methylpiperazin-1-il)methyl)pyridin-4-il)benzothiophen-2-il)pyrimidin-2-amin	548

56		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	534
57		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	562
58		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	596
59		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	562
60		(1-(4-(2-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-6-фторпиridin-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метанол	563
61		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(4-метоксилипидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	563
62		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	534

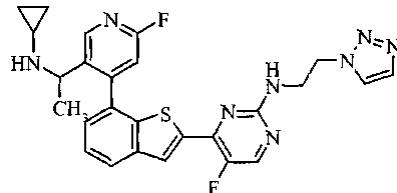
Пример 63. *N*-(2-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)ethyl)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-((3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин.



В ацетонитриле (3,0 мл) соединяют 5-(бромметил)-2-фтор-4-иодпиридин (0,2 г, 0,63 ммоль), 3-(N-трет-бутиксикарбонил-N-метиламин)пирролидин (0,381 мг, 1,9 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,22 мл, 1,27 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Удаляют органический растворитель и получают сырой трет-бутил 1-((6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ил(метил)карбамат. Соединяют сырой трет-бутил 1-((6-фтор-4-иодпиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ил(метил)карбамат (0,63 ммоль), N-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пириимидин-2-амин (0,15 г, 0,32 ммоль), карбонат натрия (0,102 г, 0,96 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфо)бифенил (0,006 г, 0,06 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,026 г, 0,1 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воду (1 мл). Смесь нагревают до 120°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. Свежую реакционную смесь переливают в колонку с сильной катионообменной смолой (SCX) (10 г). Проводят элюирование целевого продукта 2Н аммиаком в метаноле (40 мл) и концентрируют. Очищают с помощью обратно-фазовой хроматографии (56% изократический раствор при 85 мл/мин в течение 8 мин на колонках 30×75 мм, 5 мм, C<sub>18</sub> ODB MS XBridge<sup>TM</sup>, растворитель А: вода с 0,01М бикарбоната аммония, растворитель В: ацетонитрил), получают продукт с защитными группами Вос. Трет-бутил 1-((4-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпириимидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ил(метил)карбамат (118 мг, 0,18 ммоль) разбавляют ДХМ (3 мл) и обрабатывают 4М хлороводородной кислоты в диоксане (0,45 мл, 1,8 ммоль). Смесь нагревают до 35°C в течение 2 ч. Удаляют органический растворитель, получают сырой продукт без защитных групп. Разбавляют в ДХМ (3 мл) и метаноле. Смесь переливают в колонку с сильной катионообменной смолой (SCX) (10 г). Проводят элюирование целевого продукта 2Н аммиаком в метаноле (40 мл) и концентрируют. Сушат сконцентрированное вещество смесью 1:1 ацетонитрил/вода с получением титульного соединения с помощью лиофилизации (88 мг, 46%).

МС (ЭР) m/z 548 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 64. N-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-(циклогексиламино)этил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпириимидин-2-амин.



В раствор свежеполученного 1-(4-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпириимидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этанола (240 мг, 0,50 ммоль) и триэтиламина (0,14 мл, 1,0 ммоль) в метиленхлорид (5 мл) при -78°C медленно добавляют метансульфонилхлорид (0,04 мл, 0,55 ммоль). После перемешивания смеси при той же температуре в течение следующих 60 мин добавляют циклогексиламин (0,040 мл, 0,55 ммоль) и оставляют ее в течение суток при комнатной температуре. Нагревают смесь до 45°C в течение 5 ч, охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель. Очищают путем колончной хроматографии (10% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения (42 мг 17%).

МС (ЭР) m/z 519 [M+1]<sup>+</sup>.

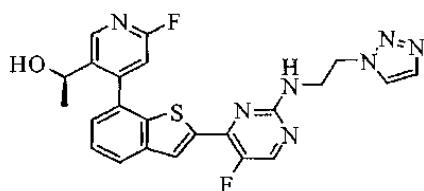
Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для N-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-(циклогексиламино)этил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпириимидин-2-амина, однако с применением соответствующих исходных веществ:

Пр.	Структура	Название соединения	МС (ЭР) [M+1] <sup>+</sup>
65		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-хлорэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	494
66		( <i>R</i> )-2-(1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этиламино)этанол	523

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной выше для *N*-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(2-хлор-5-(1-(метиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амина:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) [M+1] <sup>+</sup>
67		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-(метиламино)этокси)пиридин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин	509
68		( <i>R</i> )-1-(2-(4-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-3-иламин)этил)этил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)метанол	509
69		( <i>R</i> )-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)-5-фтор- <i>N</i> -(2-(4-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)этил)пиrimидин-2-амин	493

Пример 70. (*R*)-1-(4-(2-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этанол.

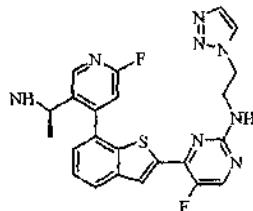


С помощью хиальной хроматографии разделяют 180 мг рацемата 1-(4-(2-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этанола с получением титульного соединения 44 мг (24%).

МС (ЭР) m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>.

Колонки Chiral OJ-H: 20% метанол, 0,2% изопропиламин в  $\text{CO}_2$ , скорость течения: 5 мл/мин, детекция при длине волны 225 нм; или колонки Chiralpak® AS-H: 100% MeOH/0,02% DMEA (диметилэтиламин)/ $\text{CO}_2$ , 5 мл/мин, 225 нм; или колонки Chiralpak® AD-H: 15:85 3A/C7 w/0,2% DMEA, 0,6 мл/мин 225 нм.

Пример 71. (R)-N-(2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин.



На колонках Chiralpak® AD-H с использованием 0,2% DMEA в метаноле при скорости 1 мл/мин разделяют 190 мг рацемата N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амина. Энантиомер (R) элюируют до 5,22 мин и получают титульное соединение (0,4 мг, 21%).

МС (ЭР) m/z 479 [M+1]<sup>+</sup>.

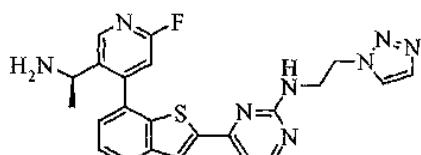
Следующие примеры отделяют от их рацематов с помощью методов хроматографии, сходных с описанными для (R)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-ил)этанола или (R)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амина:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) [M+1] <sup>+</sup>	Комментарии*
72		(S)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(1-(2-фторэтиламино)этил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиридин-2-амин	525	на колонках Chiralpak® AD-H
73		(R)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амин	461	Chiralpak® AD-H
74		(S)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-метилпиридин-2-амин	475	Chiral OJ-H
75		(S)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-хлорпиридин-2-амин	495	Chiralpak® AS-H
76		N-(2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-метилпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиридин-2-амин	475	Chiralpak® AS-H, вторая фракция

77		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил) этил)-4-(7-(2-хлор-5-(1-пиперазин-1-ил) этил) пиридин-4-ил) бензо[b]тиофен-2-ил-5-фторпиrimидин-2-амин	564	Chiralpak®AS-H, первая фракция
78		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил) этил)-5-фтор-4-(7-(2-фтор-5-(метиламино) этил) пиридин-4-ил) бензо[b]тиофен-2-ил) пиrimидин-2-амин	507	Chiral OJ-H
79		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил) этил)-4-(7-(2-хлор-5-(метиламино) этил) пиридин-4-ил) бензо[b]тиофен-2-ил) пиrimидин-2-амин	491	Chiral OJ-H, первая фракция
80		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ил) этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-хлорпиридин-4-ил) бензо[b]тиофен-2-ил)-5-метилпиrimидин-2-амин	492	Chiral OJ-H, первая фракция

Абсолютную конфигурацию некоторых энантиомеров в таблице не определяли. Например, энантиомеры примеров 76, 77, 79 и 80 определяли с помощью времени удерживания, например, в составе первой или второй фракции, выходящей из колонки.

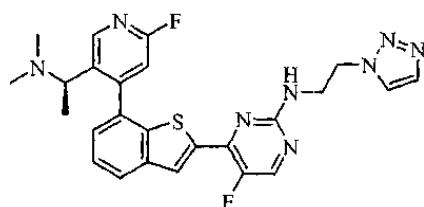
Пример 81. (R)-*N*-(2-(1*H*-1,2,3-Tриазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амин.



В раствор (R)-*N*-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)пиrimидин-2-амина (250 мг, 513,84 мкмоль) в этаноле (10 мл) добавляют  $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{-HCOOH}$  (предварительно полученный, 1 мл). Охлаждают смесь до 0°C и добавляют никель Ренея (0,5 г, 8,52 ммоль, увлажненный водой в собственной упаковке). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение других 1,5 ч, отфильтровывают никель Ренея и промывают метанолом. Разбавляют фильтрат смесью хлороформ/изопропанол (3/1) и промывают насыщенным карбонатом натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом, получают коричневую смолу. Твердое вещество очищают с помощью жидкостной хроматографии (10% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (200 мг, 85%).

МС (ЭР)  $m/z$  461 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 82. (R)-*N*-(2-(1*H*-1,2,3-Tриазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-(диметиламино)этил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин.

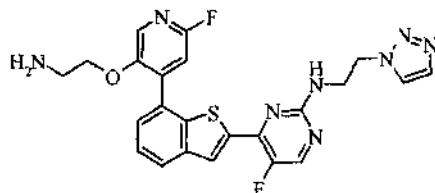


В круглодонную колбу на 50 мл помещают (R)-*N*-(2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(1-

аминоэтил)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин (120 мг, 251 мкмоль), парформальдегид (1,45 г, 4,11 мкмоль) и уксусную кислоту (15 мг, 251 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляют тетрагидроборат натрия (37,95 мг, 1 мкмоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляют хлороформом, промывают разбавленным гидроксидом аммония и концентрируют под вакуумом. Очищают сырой продукт путем жидкостной хроматографии (10% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (34 мг, 27%).

(ES) m/z 507 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 83. N-(2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(2-аминоэтокси)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин.



В раствор 2-(2-(4-(2-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этиламино)-5-фторпиrimидин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-ил)-6-фторпиридин-3-илокси)этил)изоиндолин-1,3-диона (0,25 г, 0,4 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляют гидразин (0,03 мл, 0,8 мкмоль). Смесь перемешивают при 40°C в течение суток. Удаляют растворитель и очищают остаток путем колоночной хроматографии (10% метанола в ДХМ) с получением титульного соединения (70 мг, 35%).

МС (ЭР) m/z 495 [M+1]<sup>+</sup>.

Следующие примеры получают в соответствии с методикой, сходной с описанной для N-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(2-аминоэтокси)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амина:

Пр.	Структура соединения	Название соединения	МС (ЭР) [M+1] <sup>+</sup>
84		(R)-N-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(2-аминоэтокси)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	509
85		(S)-N-(2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4-(7-(5-(2-аминоэтокси)-2-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-5-фторпиrimидин-2-амин	509

Было показано, что избыточная экспрессия Plk1 имеет место при целом ряде опухолевых заболеваний у людей, включая немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак пищевода, рак желудка, меланому, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак толстого кишечника, глиобластому, папиллярный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гепатобластому и неходжкинскую лимфому. Кроме того, экспрессия Plk1 имеет прогностическое значение при немелкоклеточном раке легкого, раке ротовой полости, раке пищевода, меланоме, раке толстого кишечника, гепатобластоме и неходжкинской лимфоме (Strebhardt, K. and A. Ullrich. *Nature Reviews Cancer* 6(4): 321-30 (2006)). Фосфорилированные субстраты Plk1 регулируют прогрессирование митоза путем координирования созревания центросомы, входа в митоз, отделения сестринской хроматиды и цитокинеза [Eckerdt F. Strebhardt K. *Cancer Research*, 66 (14):6895-8, 2006; Strebhardt and Ullrich 2006; van de Weerdt, B.C. and R.H. Medema. *Cell Cycle* 5(8): 853-64 (2006)]. Подавление функции Plk1 с помощью инъектирования антител, экспрессии доминантной отрицательной Plk1 и редукции антисмысловой мРНК вызывает монопольное образование веретена и задержку анафазы, что приводит к гибели митотических клеток в линиях опухолевых клеток, однако при этом приводит к обратному подавлению G2 в нормальных нетрансформированных первичных клеточных линиях.

Кроме того, сообщалось, что Plk1 можно применять для лечения рабдомиальных опухолей (Mogozov A., et al., *Clinical Cancer Research*. 13 (16):4721-30, (Aug 15, 2007)).

Была показана активность BI-2536 в преклинических моделях заболеваний с применением мыши-

ных ксенотрансплантатов HCT116, A549 и NCIH460 (Baum, A., P. Garin-Chesa, et al. (2006). #C191 in vivo activity of BI 2536, a potent and selective inhibitor of the mitotic kinase PLK1, in a range of cancer xenografts. AACR-NCI-EORTC International Conference on "Molecular Targets and Cancer Therapeutics", Philadelphia, PA).

Приведенные ниже результаты исследований свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения в качестве противораковых агентов. Некоторые примеры соединений согласно настоящему изобретению представляют собой рацемические смеси. Такие соединения исследовали в виде рацемических смесей и/или индивидуальных энантиомеров. При этом по меньшей мере один из энантиомеров или рацемат отвечал приведенным ниже критериям.

#### Экспрессия и очистка Plk1.

кДНК Plk1 человека может быть непосредственно связана по одному из ее концов с полинуклеотидной последовательностью, экспрессирующей маркер His<sub>6</sub>, такой как маркер FLAG-His<sub>6</sub> на COOH-конце, и введена в подходящий вектор экспрессии, такой как вектор pFastBac<sup>TM</sup> (Invitrogen), и трансформирована в подходящую систему, такую как бакуловирус, аналогично тому, как это было сделано в работе Yue-Wei Qian, et al., Science, 282, 1701 (1998) для xPlkk1. В случае применения вирусной системы экспрессии указанным вирусом (например, бакуловирусом, содержащий маркерный полинуклеотидный фрагмент Plk1-Flag-His<sub>6</sub>) инфицируют культуру подходящей клетки-хозяина, такую как клетки Sf9. После того как экспрессировано достаточное количество слитого белка маркера Plk1-Flag-His<sub>6</sub>, например, примерно через 46 ч после инфицирования, указанную культуру обрабатывают окадаевой кислотой (0,1 мкМ) в течение достаточного периода времени (например, 3 ч). Слитый белок маркера Plk1-Flag-His<sub>6</sub> очищают от клеточного остатка с помощью металлоаффинной смолы, такой как TALON<sup>TM</sup>, согласно способам, хорошо известным в данной области техники. Очищенный маркерный слитый белок Plk1-Flag-His<sub>6</sub> перед применением хранят в виде небольших аликвот в подходящей среде, такой как 10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0,01% TRITON<sup>®</sup> X-100, 1 мМ дитиотреитола (DTT), 10% глицерина, pH 7,5, при -80°C. Идентичность маркерного слитого белка Plk1-Flag-His<sub>6</sub> подтверждают с помощью лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии (MALDI).

Экспрессия и очистка GST-Cdc25C(1-206), кДНК Cdc25C человека может быть получена из любого подходящего источника, может быть экспрессирована в любой подходящей системе экспрессии с последующей очисткой с помощью любых методов, известных в данной области техники, аналогичных приведенным в работе Bin Ouyang et al., Oncogene, 18, 6029-6036 (1999). Один из примеров подходящих систем включает выращивание в течение ночи при 18°C E.coli BL21, трансформированной вектором pGPR-2T (Amersham), в которую введена указанная кДНК Cdc25C человека для обеспечения индуцированной экспрессии с применением 1 мМ изопропил-β-D-тиогалактозида. Экспрессированный GST-Cdc25C(1-206), представляющий собой субстрат Plk1, может быть очищен (например, с помощью GLUTATHIONE SEPHAROSE<sup>®</sup> 4B) и помещен на хранение в виде аликвот небольшого объема в подходящем растворе, таком как 10 мМ HEPES, 100 мМ NaCl, pH 7,5, при -80°C.

#### Исследование ингибиования Plk1.

Препараторы киназы Plk1 содержали фермент маркерного слитого белка Plk1-Flag-His<sub>6</sub> (0,2 нг/мкл) в буфере, содержащем 50 мМ HEPES, pH 7,3, 1,0 мМ дитиотреитола, 5,0 мкМ АТФ, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% TRITON<sup>®</sup> X-100, 0,4 мКи 33Р-АТФ и 0,06 мкг/мкл пептида GST-Cdc25c(1-206). Соединения были получены в виде 10 мМ маточных растворов в ДМСО. Соединения в составе реакционной смеси последовательно разбавляли 20% ДМСО в соотношении 1:3 с получением 10-точечной кривой "концентрация-отклик" и далее разбавляли в соотношении 1:5 (от 20 мкМ до конечной концентрации 0,001 мкМ в 4% конечной концентрации ДМСО) для оценки активности указанных соединений. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 60 мин, после чего гасили реакцию путем добавления 60 мкл 10,0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Реакционную смесь (85 мкл) переносили в 96-луночный планшет с фильтром из фосфоцеллюлозы, предварительно увлажненный 30 мкл 10,0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, выдерживали при комнатной температуре в течение 20-30 мин и трижды промывали 0,5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Содержимое лунок высушивали и добавляли 40 мкл MicroScintTM20 (Packard), после чего проводили подсчет с помощью Wallac MICROBETA<sup>®</sup> Jet. Затем анализировали процентные значения ингибиования, полученные на основании данных 10-точечной кривой "концентрация-отклик", например, с помощью программного обеспечения ACTIVITY BASE<sup>TM</sup> (IDBS), с применением 4-параметрального логистического уравнения. Абсолютные значения IC<sub>50</sub> рассчитывали на основании полученной кривой. Все исследуемые соединения имели значение IC<sub>50</sub> менее 100 нМ при минимальном значимом соотношении (Minimum Significant Ratio, MSR) для IC<sub>50</sub>, равном 3,6, при условии, что рацемическая смесь и/или по меньшей мере один из энантиомеров имел значение IC<sub>50</sub> менее 100 нМ. Например, рацемат согласно примеру 41 имел значение IC<sub>50</sub>, равное 12 нМ. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению являются высокоактивными ингибиторами Plk1.

#### Исследования содержания pH3 (S10), митотических клеток и ДНК.

Клетки HeLa Cells высевали с плотностью 200 клеток/лунку в 96-луночные планшеты Beckman Dickinson BIOCOAT<sup>TM</sup> и выдерживали в минимальной среде (MEM), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS), при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. Клетки обрабатывали путем добавления

соединения (в 0,25% ДМСО) к указанной среде при 10 значениях концентрации, изменяющихся в пределах от 0,5 мкМ до 0,0098 мкМ. После выдержки с указанными соединениями в течение 23 ч проводили фиксацию клеток, например, с помощью фиксатора PREFER™, в течение 30 мин, после чего клетки обрабатывали 0,1% TRITON® X100 в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) в течение 15 мин. Клетки трижды промывали PBS и гидролизовали с помощью 50 мкг/мл РНКазы. К клеткам добавляли первичные антитела, представляющие собой антитела Н3 Serine 10 против фосфогистона, в соотношении 1:500 в PBS, содержащем 1% телячьего сывороточного альбумина (BSA), и проводили выдержку в течение ночи при 4°C. После трехкратной промывки PBS проводили выдержку клеток с меченым вторичным антителом Alexa488 в течение 1 ч при комнатной температуре. Клетки вновь трижды промывали PBS, добавляли 15 мкМ пропидийиода и выдерживали в течение 30 мин для окраски ядер. Считывание флюоресценции планшетов проводили с помощью ACUMEN PR.PLORE™ [лазерный сканирующий флюоресцентный цитометр для микропланшетов (содержащий источник возбуждения на основе аргонового ионного лазера с длиной волны 488 нм и детектор на основе множества фотоэлектронных умножителей), производства TTP LABTECH LTD.] для оценки содержания фосфогистона Н3, ДНК и митотических клеток, проводимой на основании конденсации ДНК. Анализ изображений был основан на сигналах клеточной флюоресценции и был направлен на идентификацию клеток, различных субпопуляций. pH3(S10)-положительные клетки идентифицировали по среднему значению интенсивности при 500-530 нм, превышающему пороговое значение. Идентификацию отдельных клеток (клеток с содержанием ДНК от 2 до 4N) и субпопуляций клеточного цикла (2N-клетки, 4N-клетки) проводили на основании значения общей интенсивности при 655-705 нм для пропидийиода/ДНК. Пиковое значение интенсивности при 575-640 нм использовали для идентификации конденсатов ДНК, применяемых в качестве маркеров для идентификации митотических клеток среди 4N-клеток. Полученные результаты представляли собой процентные содержания каждой из индивидуальных субпопуляций, %pH3, %2N, %4N, % митотических 4N-клеток, и общее количество клеток. Значение EC<sub>50</sub> для каждой из величин определяли на основании кривой, отвечающей четырехпараметральному логистическому уравнению, с помощью ACTIVITY BASE™. Полученные значения EC<sub>50</sub> для pH3(s10), содержания ДНК и митотических клеток характеризовались величиной минимального значимого соотношения (Minimum Significant Ratio, MSR), равной 2,6, 2,4 и 2,5 соответственно. Например, рацемат согласно примеру 41 имел значение EC<sub>50</sub> для pH3(s10), составляющее 25 нМ (EC<sub>50</sub> = 25 нМ), EC<sub>50</sub> для содержания ДНК: EC<sub>50</sub> = 30 нМ и EC<sub>50</sub> для митотических клеток: EC<sub>50</sub> = 23 нМ.

#### Исследование антитролиферации.

Влияние соединений на клеточную пролиферацию может быть определено с применением клеток и способов определения клеточной пролиферации, хорошо известных в данной области техники (Robert C. Squatrito et al., Gynecological Oncology, 58, 101-105, (1995)). Например, клетки HCT116, которые могут быть получены из Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection), можно высевать с плотностью примерно 2000 клеток/лунку в 96-луночный планшет и проводить выдержку в течение ночи в инкубаторе с влажным CO<sub>2</sub> при 37°C для обеспечения их прикрепления. После выдержки в течение 20-24 ч добавляли соединения, последовательно разбавленные в ходе серии разбавлений в 3,16 раз (half-log dilution), и помещали планшеты обратно в инкубатор. После выдержки в течение подходящего периода времени (например, 72 ч) проводили оценку клеточной пролиферации с помощью методов, хорошо известных в данной области техники. Согласно одному из методов, к клеткам в планшетах добавляли 10 мкл соли тетразолия, такой как Alamar Blue™. После выдержки с красителем в течение подходящего времени проводили оценку флюоресценции (возбуждение при 530 нм, испускание при 580 нм). Полученное значение IC<sub>50</sub> характеризовалось минимальным значимым соотношением (Minimum Significant Ratio, MSR), равным 3,1. Например, рацемат согласно примеру 41 имел среднее значение IC<sub>50</sub>, равное 31 нМ (n = 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения пролиферативных нарушений, включая различные виды раковых заболеваний.

Составы на основе соединений согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции, подходящие для введения различными способами.

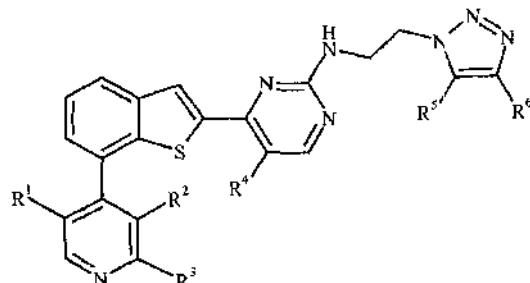
Наиболее предпочтительно указанные композиции подходят для перорального или внутривенного введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники; см., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., 1995).

Соединения формулы I в общем случае эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, суточные дозировки обычно находятся в пределах от примерно 1 до примерно 10 мг/кг массы тела, предпочтительно от 2 до 6,5 мг/кг массы тела. В некоторых случаях более подходящими могут быть дозировки ниже нижней границы указанного диапазона, тогда как в других случаях возможно применение дозировок выше указанных, при этом не вызывающих каких-либо неблагоприятных побочных эффектов. Таким образом, указанный выше интервал дозировок ни в коей мере не ограничивает настоящее изобретение. Представляется очевидным, что конкретное количество вводимого соединения должно определяться

лечащим врачом с учетом сопутствующих факторов, включая конкретное состояние, подвергаемое лечению, выбранный способ введения, конкретное вводимое соединение или соединения, возраст, вес и характер ответа у конкретного пациента и степень тяжести симптомов у конкретного пациента.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы



где R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил, циклопропил, циклопропиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), фтор, этокси, гидрокси, 1-(гидрокси)этил, 2-(гидрокси)(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкокси), 2-(гидрокси)этоксиметил, 1-(хлор)этил, 1-((2-фтор)этиламино)этил, 2-(метиламино)этокси, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), амино, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), амино(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкокси), аминокарбонилметил, (1-метил)-(1-аминокарбонил)этил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), метоксиэтиламино, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), пирролидин-1-илметил, 3-(диметиламино)пирролидин-1-илметил, 3-(пирид-3-ил)пирролидин-1-илметил, 3-(амино)пирролидин-1-илметил, 3-(метиламино)пирролидин-1-илметил, (4,4-диметилоксалидин-3-ил)метил, [N-(2-гидрокси)этил-N-метил]аминометил, (азетидин-1-ил)метил, пиперидин-1-илметил, 4-(метокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидрокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-илметил, пiperазин-1-ил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), 4-(метил)пiperазин-1-илметил, 3,5-(диметил)piperазин-1-илметил или морфолин-4-илметил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, метил, фтор или хлор, или R<sup>3</sup> представляет собой амино и совместно с R<sup>2</sup> образует пирролильное кольцо, конденсированное с указанным пиридином;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или гидроксиметил и

R<sup>6</sup> представляет собой водород или метил;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой циклопропиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), 1-(гидрокси)этил, 2-(гидрокси)этоксиметил, 1-(хлор)этил, 1-((2-фтор)этиламино)этил, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), аминокарбонилметил, (1-метил)-(1-аминокарбонил)этил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), пирролидин-1-илметил, 3-(диметиламино)пирролидин-1-илметил, 3-(пирид-3-ил)пирролидин-1-илметил, 3-(амино)пирролидин-1-илметил, 3-(метиламино)пирролидин-1-илметил, (4,4-диметилоксалидин-3-ил)метил, [N-(2-гидрокси)этил-N-метил]аминометил, (азетидин-1-ил)метил, пиперидин-1-илметил, 4-(метокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидрокси)пиперидин-1-илметил, 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-илметил, пiperазин-1-ил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), 4-(метил)пiperазин-1-илметил, 3,5-(диметил)piperазин-1-илметил или морфолин-4-илметил;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

3. Соединение по пп.1-2, где R<sup>1</sup> представляет собой амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-N-метиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил) или морфолин-4-илметил;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

4. Соединение по пп.1-3, где

R<sup>1</sup> представляет собой амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил) или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)амино(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил);

R<sup>3</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или фтор;

R<sup>5</sup> представляет собой водород и

R<sup>6</sup> представляет собой водород;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

5. Соединение по пп.1-4, где

R<sup>1</sup> представляет собой 1-(метиламино)этил;

R<sup>3</sup> представляет собой фтор;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой водород и

R<sup>6</sup> представляет собой водород;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

6. Соединение по пп.1-4, где R<sup>1</sup> представляет собой 1-аминоэтил, R<sup>3</sup> представляет собой фтор, R<sup>4</sup> представляет собой фтор, R<sup>5</sup> представляет собой водород и R<sup>6</sup> представляет собой водород, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

7. Соединение по пп.1-4, где R<sup>1</sup> представляет собой 1-(метиламино)этил, R<sup>3</sup> представляет собой фтор, R<sup>4</sup> представляет собой фтор, R<sup>5</sup> представляет собой водород и R<sup>6</sup> представляет собой водород, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп.1-7 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в качестве лекарственного средства для лечения рака.

10. Применение соединения по любому из пп.1-7 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для лечения рака.

