

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035421**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.11

(21) Номер заявки
201890059

(22) Дата подачи заявки
2016.06.23

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТИЕНОПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НРК1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/184,348

(32) 2015.06.25

(33) US

(43) 2018.07.31

(86) PCT/CA2016/050734

(87) WO 2016/205942 2016.12.29

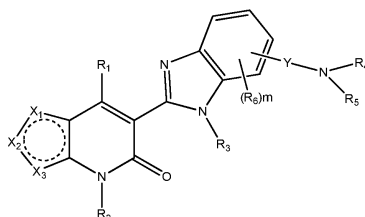
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮНИВЕРСИТИ ХЕЛС НЕТУОРК
(CA)

(56) Song et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, 22, 4882-4892. Entire document
US-B2-7138409
Frazier et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 2247-2251. Entire document

(72) Изобретатель:
Сампсон Питер Брент, Пател
Нарендра Кумар Б., Паулс Хайнц В.,
Ли Сцзе-Вань, Нг Грейс, Лауфер
Радослав, Лю Юн, Лан Юньхуэй (CA)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)

(57) Предложены тиенопиридиновые соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. В этих соединениях один из X₁, X₂ и X₃ представляет собой S и каждый из двух остальных независимо представляет собой CR, где значения R и всех остальных переменных являются такими, как определено в настоящем документе. Показано, что соединения ингибируют активность киназы НРК1 и обладают противоопухолевой активностью in vivo. Предложена также фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, а также их комбинации с антителом к PD-1 для лечения рака. Также предложен способ лечения рака у субъекта.



(I).

B1**035421****035421****B1**

Родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной патентной заявки США № 62/184348, поданной 25 июня 2015 г. Полное содержание вышеуказанной заявки включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Гематопозитическая прогениторная киназа 1 (HPK1) представляет собой гематопозитическую внутриклеточную Ste20 серин/треонин киназу. Киназная активность HPK1 может быть стимулирована активацией сигналов, генерируемых рядом различных рецепторов клеточной поверхности в гематопозитических клетках при участии лигандов. Взаимодействие лигандов или опосредованное антителами сшивание Т-клеточных рецепторов (TCR), В-клеточного рецептора антигена (BCR) (Liou et al., 2000, Immunity 12:399), рецептора трансформирующего фактора роста β (TGF-PR) (Wang et al., 1997, J. Biol. Chem. 272:22771; Zhou et al., 1999, J. Biol. Chem. 274:13133), рецептора эритропоэтина (EPOR) (Nagata et al., 1999, Blood 93:3347) и Fas (Chen et al., 1999, Oncogene 18:7370) может стимулировать киназную активность HPK1. Каждый из рецепторов использует уникальные, но иногда перекрывающиеся механизмы передачи сигнала для активации HPK1. HPK1 действует в качестве понижающего регулятора Т- и В-клеточных функций через биохимические пути AP-1, NF κ B, Erk2 и Fos; например, HPK1 выступала в качестве негативного регулятора передачи сигнала в Т-клетках посредством фосфорилирования и активации адаптерного белка SLP-76 Т-клеточного рецептора (Di Bartolo et al., 2007, J. Exp. Med. 204:681), что приводит впоследствии к понижающей регуляции биохимических путей AP-1 и Erk2. В В-клетках HPK1 понижающе регулирует передачу сигнала В-клеточным рецептором (BCR) посредством фосфорилирования SLP-76, представляющего собой паралог BLINK (Wang et al., 2012, J. Biol. Chem. 287:11037).

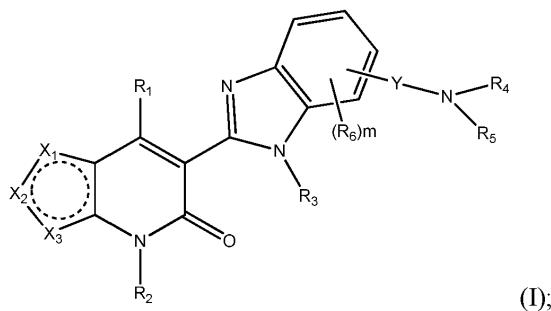
Следовательно, в настоящее время HPK1 рассматривают в качестве возможной мишени для терапевтического вмешательства. Например, сообщается, что HPK1 может представлять собой новую мишень для иммунотерапии рака (Sawasdikosol et al., Immunol Res. 2012 Dec; 54(1-3):262-5). А именно, направленное разрушение аллелей HPK1 обуславливает повышенную продукцию цитокинов Th1 Т-клетками в ответ на вовлечение TCR. HPK1 (-/-) Т-клетки пролиферируют быстрее, чем их эквивалент с аналогичным гаплотипом, и резистентны к подавлению, опосредованному простагландином E2 (PGE(2)). Что наиболее удивительно, мыши, получившие адоптивный перенос HPK1 (-/-) Т-клеток, становились резистентными к росту опухоли легкого. Кроме того, потеря HPK1 из дендритных клеток (DC) придает им исключительную способность представления антигена, позволяя HPK1 (-/-) DC вызывать более сильный противоопухолевый иммунный ответ при использовании в качестве противораковой вакцины.

При оценке способности низкомолекулярного ингибитора HPK1 захватывать фенотип мышей с направленным разрушением гена важно учитывать некаталитические роли белка. В частности, хотя полно-размерный HPK1 может способствовать TCR-опосредованной активации биохимического пути ядерного фактора энхансера легких каппа-цепей активированных В-клеток (NF- κ B), каталитически неактивный продукт расщепления HPK1-С может подавлять активацию NF- κ B при повторной стимуляции TCR, приводя к индуцированной активацией смерти клеток (AICD) (Brenner et al., EMBO J. 2005, 24:4279). Рассматривая каталитическую и некаталитическую роли HPK1 в совокупности, можно предположить, что блокирование киназной активности HPK1 низкомолекулярным ингибитором может способствовать активации В- и Т-клеток, приводя к исключительному противоопухолевому иммунитету, при этом также способствуя AICD, помогая поддерживать периферическую иммунную толерантность. Точные воздействия ингибитора HPK1 подтвердились бы при тестировании на мышинных моделях рака, таких как ксенотрансплантаты сингенных опухолей. Учитывая то, что HPK1 не экспрессируется ни в каких основных органах вне гематопозитической системы, менее вероятно, что ингибитор киназной активности HPK1 будет вызывать какие-либо серьезные побочные действия.

В свете вышесказанного в данной области техники существует необходимость в новых соединениях, способных ингибировать HPK1.

Краткое описание изобретения

Один из вариантов осуществления изобретения представляет собой соединение, представленное структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль,
 где один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой S, каждый из двух остальных независимо представляет собой CR, где R представляет собой -H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или N-пиперазинил, необязательно замещенный $-CO_2-(C_1-C_4)$ алкилом;

Y представляет собой связь или $-C(=O)-$;

R_1 представляет собой $-NR^aR^b$ или $-OR^{a1}$;

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный -OH или (C_1-C_6) алкокси; $-(CH_2)_n(C_3-C_{10})$ циклоалкил, необязательно замещенный -OH или (C_1-C_6) алкокси; $-(CH_2)_n$ -3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный F, $-C(O)H$ или (C_1-C_6) алкилом; $-(CH_2)_n$ -5-10-членный гетероарил;

R^b в каждом случае независимо представляет собой -H; или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $-(C_3-C_{10})$ гетероцикл, необязательно замещенный -OH или (C_1-C_6) алкокси;

R^{a1} в каждом случае независимо представляет собой -H или (C_1-C_6) алкил; или

каждый из R_2 и R_3 независимо представляет собой -H;

R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксетан-3-илом или 1-3 группами (C_1-C_6) алкила;

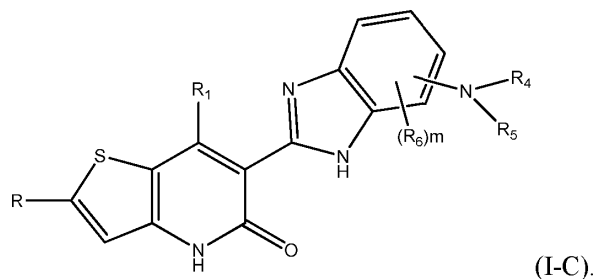
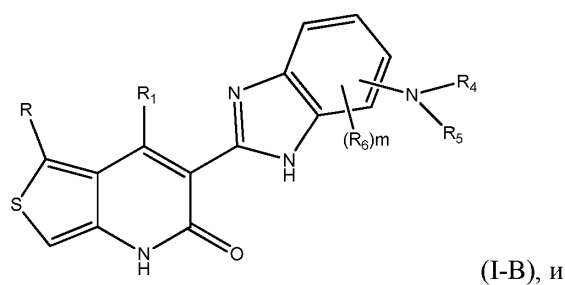
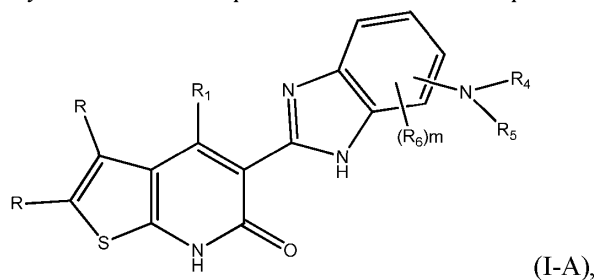
R_6 в каждом случае независимо представляет собой -F или $-(C_1-C_6)$ алкил;

m составляет 0 или 1;

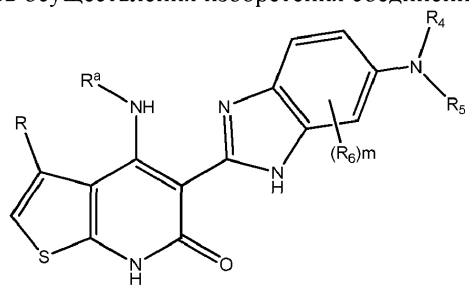
n составляет 0, 1 или 2,

причем гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S.

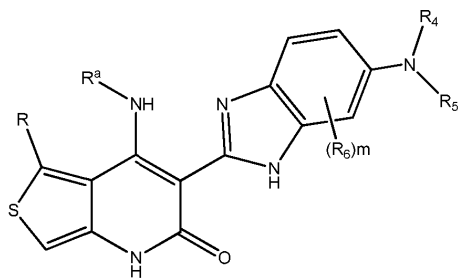
В одном из вариантов осуществления изобретения соединение выбрано из:



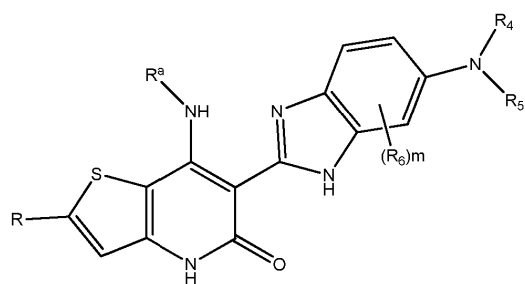
В еще одном из вариантов осуществления изобретения соединение выбрано из:



(II-A),

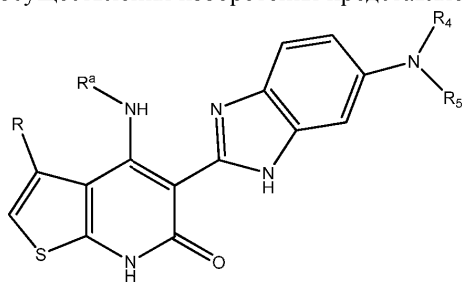


(II-B), и

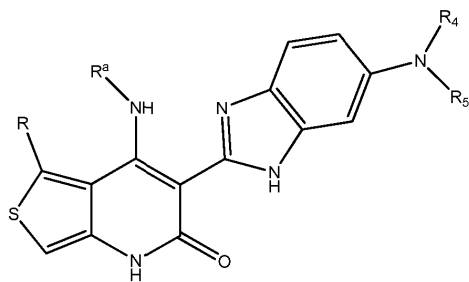


(II-C).

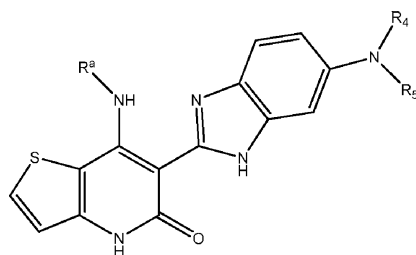
Еще один из вариантов осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из:



(III-A),



(III-B), и



(III-C).

В одном из вариантов осуществления изобретения R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный $-(C_1-C_4)$ алкилом.

В одном из вариантов осуществления изобретения R^a в каждом случае независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный $-OH$ или (C_1-C_6) алкокси, $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкил, необязательно замещенный $-OH$ или (C_1-C_6) алкокси, $-(CH_2)_n$ -4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный F , $-C(O)H$ или (C_1-C_6) алкилом, или $-(CH_2)_n$ -5-10-членный гетероарил.

В одном из вариантов осуществления изобретения R представляет собой H , $-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси или N -пиперазинил, необязательно замещенный $-CO_2-(C_1-C_4)$ алкилом.

В одном из вариантов осуществления изобретения R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $-N-(C_1-C_4)$ алкилпиперазинил или морфолинил, где пиперазинил или морфолинил необязательно замещен $-(C_1-C_4)$ алкилом.

В одном из вариантов осуществления изобретения R^a в каждом случае независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный $-OH$ или (C_1-C_6) алкокси, $-(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ циклоалкил, необязательно замещенный $-OH$ или (C_1-C_6) алкокси, $-(CH_2)_n$ -3-6-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный F , $-C(O)H$ или (C_1-C_6) алкилом, или $-(CH_2)_n$ -5-10-членный гетероарил; и n составляет 0 или 1.

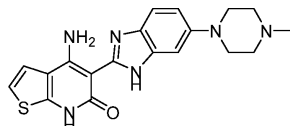
В одном из вариантов осуществления изобретения R представляет собой H , $-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси.

В одном из вариантов осуществления изобретения R представляет собой H .

В одном из вариантов осуществления изобретения R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $-N$ -метилпиперазинил или морфолинил, оба из которых необязательно замещены одним или двумя метилами.

В одном из вариантов осуществления изобретения R^a в каждом случае независимо представляет собой $-H$; $-CH_2CH_2OMe$, $-(C_3-C_6)$ циклоалкил, необязательно замещенный $-OH$; $-(CH_2)_n$ -тетрагидро-2H-пиран; морфолинил; пиперидинил, необязательно замещенный $-F$ или метилом; тетрагидрофуран или $-CH_2$ -пиридин и n составляет 0 или 1.

Еще один из вариантов осуществления изобретения представляет собой соединение структурной формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще один из вариантов осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для лечения рака, содержащую соединение согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Еще один из вариантов осуществления изобретения представляет собой способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один из вариантов осуществления изобретения представляет собой способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективного количества антитела к PD-1.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антителом к PD-1 для лечения рака.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 демонстрирует ингибирующее действие соединения примера А30 в отношении фосфорилирования SLP-76 по серину 376 в стимулированных α -CD3 клетках Jurkat Е6.1.

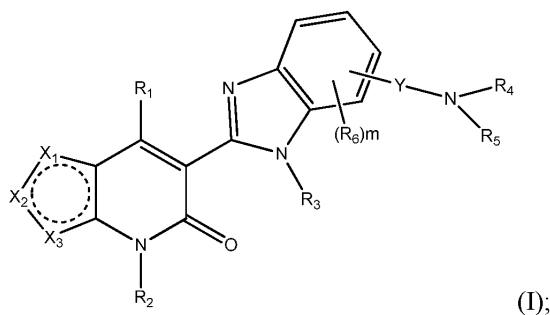
Фиг. 2 представляет собой график, иллюстрирующий процент ингибирования роста опухоли после введения соединения А1 по отдельности и в комбинации с антителом к PD-1.

Фиг. 3 демонстрирует действие соединения примера А30 в модели прогрессирования заболевания ЕАЕ ((экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита).

Подробное описание изобретения

Заявитель обнаружил, что некоторые тиенопиридиновые соединения являются ингибиторами НРК1 (см. пример В). Они также обладают ингибирующими активностями по отношению к Flt3 и LCK (см. пример С). Кроме того, было продемонстрировано, что некоторые тиенопиридиновые соединения в качестве ингибиторов НРК1 по отдельности и в комбинации с антителами к PD-1 являются эффективными в доклинических моделях с некоторыми типами раковых клеток (см. пример Е). Конкретные комбинированные терапии, раскрытые в настоящем документе, демонстрируют неожиданную биологическую активность со значительными противораковыми действиями. В частности, при использовании комбинации ингибиторов НРК1 и антител к PD-1 были продемонстрированы значительные ответы в результате блокады PD-1/PD-L1 в клетках карциномы толстой кишки СТ26.WT. На основе этих открытий в настоящем документе раскрыты тиенопиридиновые соединения, их фармацевтические композиции и способы их применения.

В первом варианте осуществления изобретение относится к соединению, представленному формулой (I)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой S, каждый из двух остальных независимо представляет собой CR, где R представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенный -(CH₂)_n(C₃-C₁₀)циклоалкил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-3-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный -(CH₂)_n-фенил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-5-7-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-6-12-членный мостиковый гетероцикл, необязательно замещенный -(CH₂)_n-7-12-членный бициклический гетероарил или необязательно замещенный -(CH₂)_n-7-12-членный бициклический гетероарил;

Y представляет собой связь, -CH₂-, -C(=O)-;

R₁ представляет собой -NR^aR^b или -OR^{al};

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -(CH₂)_n(C₃-C₁₀)циклоалкил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный -(CH₂)_n(C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил или необязательно замещенный -(CH₂)_n-6-12-членный мостиковый гетероцикл;

R^b в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил; или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный -(C₃-C₁₀)гетероцикл;

R^{al} в каждом случае независимо представляет собой -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₁₀)циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный (C₆-C₁₀)арил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероарил; или

каждый из R₂ и R₃ независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил;

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₁₀)циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил или необязательно замещенный 6-12-членный мостиковый гетероцикл; или

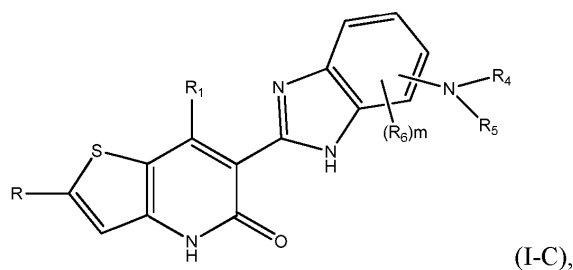
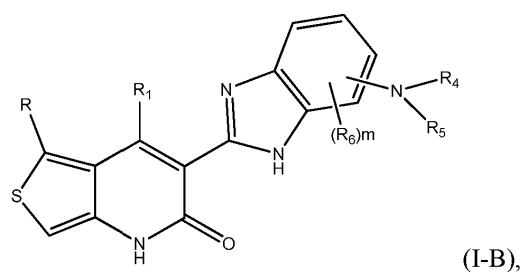
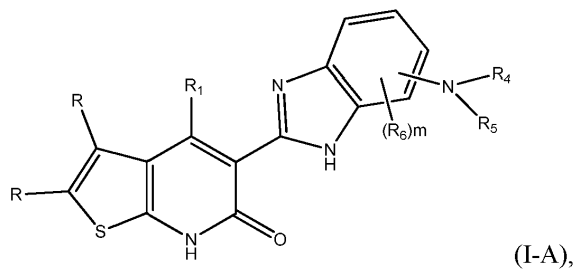
R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 6-12-членный мостиковый гетероцикл;

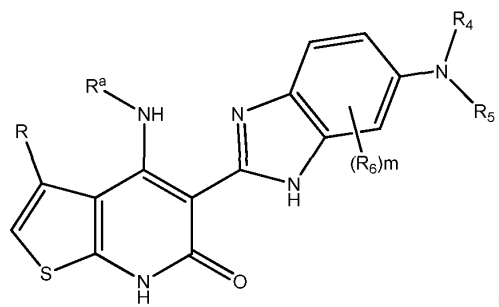
R_6 в каждом случае независимо представляет собой -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₆)алкил, -(C₁-C₆)галогеналкил, -(C₂-C₆)алкенил, -(C₂-C₆)алкинил, (C₃-C₆)циклоалкил, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₁-C₆)галогеналкокси, -(C₁-C₆)алкилен-OH или -(C₁-C₆)алкилен-NH₂;

m составляет 0, 1, 2 или 3;

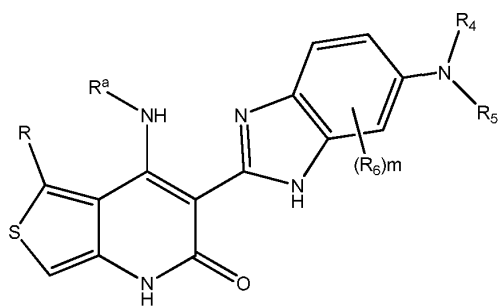
n составляет 0, 1 или 2.

Во втором варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C):

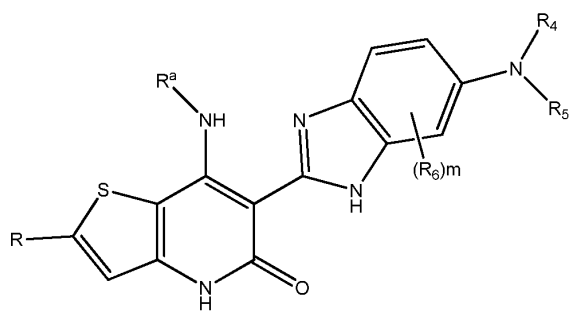




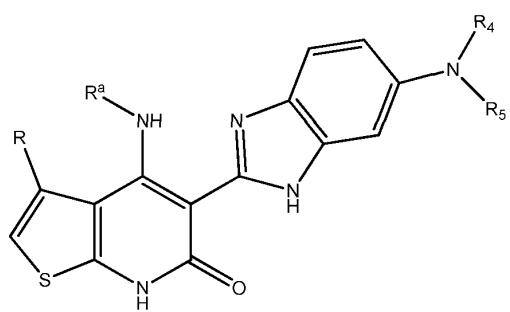
(II-A),



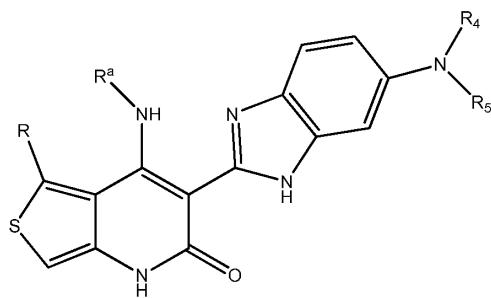
(II-B),



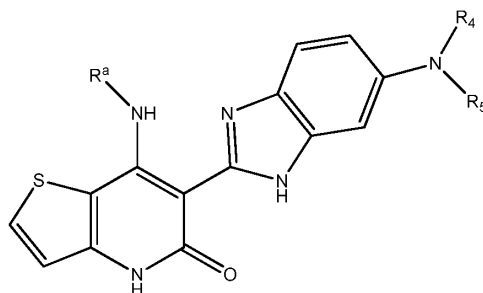
(II-C),



(III-A),



(III-B) или



(III-C),

или его фармацевтически приемлемая соль.

Значения переменных в структурных формулах (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) и (III-A)-(III-C) являются такими, как описано для структурной формулы (I).

В третьем варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 6-12-членный мостиковый гетероцикл, где 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 6-12-членный мостиковый гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, оксо, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила, -(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)галогеналкокси, -(C₁-C₄)алкилен-OH или -(C₁-C₄)алкилен-NH₂. Значения остальных переменных являются такими, как описано для структурной формулы (I).

В четвертом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₆)алкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)циклоалкил, -(CH₂)_n-4-7-членный моноциклический гетероцикл, -(CH₂)_n-мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-5-10-членный гетероарил или -(CH₂)_n-6-12-членный мостиковый гетероцикл, где -(C₁-C₆)алкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)циклоалкил, -(CH₂)_n-4-7-членный моноциклический гетероцикл, -(CH₂)_n-мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил, -(CH₂)_n-5-10-членный гетероарил или -(CH₂)_n-6-12-членный мостиковый гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, оксо, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила, -(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)галогеналкокси, -(C₁-C₄)алкилен-OH или -(C₁-C₄)алкилен-NH₂, и значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I), или в третьем варианте осуществления.

В пятом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R представляет собой H, -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)галогеналкил, -(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-OH или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила или -(C₁-C₄)алкокси, и значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I) или в третьем или четвертом варианте осуществления.

В шестом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -N-алкилпиперазинил или морфолинил, где пиперазинил или морфолинил необязательно замещен 1-2 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила или -(C₁-C₄)алкокси, и значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I) или в третьем, четвертом или пятом вариантах осуществления.

В седьмом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)циклоалкил, -(CH₂)_n-3-6-членный гетероцикл, где -(CH₂)_n-(C₃-C₆)циклоалкил или -(CH₂)_n-3-6-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₄)алкила или -(C₁-C₄)алкокси; n составляет 0 или 1 и

значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I) или в третьем, четвертом, пятом или шестом вариантах осуществления.

В восьмом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R представляет собой H, $-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси, N-пиперазинил, необязательно замещенный $-CO_2-(C_1-C_4)$ алкилом, и значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I) или в третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления. В качестве альтернативы R представляет собой H.

В девятом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-метилпиперазинил или морфолинил, оба из которых необязательно замещены одним или двумя метилами, и значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I) или в третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления.

В десятом варианте осуществления изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I), (I-A)-(I-C), (II-A)-(II-C) или (III-A)-(III-C), где R^a в каждом случае независимо представляет собой H; $-(C_3-C_6)$ циклоалкил, необязательно замещенный -OH; $-(CH_2)_n$ -тетрагидро-2H-пиранил; морфолинил; пиперидинил, необязательно замещенный -F, -OH или метилом; или тетрагидрофуран; и n составляет 0 или 1, и значения остальных переменных являются такими, как описано выше для структурной формулы (I) или в третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом вариантах осуществления.

Изобретение также включает соединения, представленные структурой и/или описанные с помощью названия в иллюстративных примерах. Изобретение включает как нейтральную форму (свободное основание) этих соединений, так и их фармацевтически приемлемые соли. Лечения с помощью и/или применения этих соединений включают нейтральную форму этих соединений, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Термин "алкил", используемый по отдельности или в качестве части большего фрагмента, такого как "алкокси" или "галогеналкил" и т.п., означает насыщенный алифатический неразветвленный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-6 атомов углерода, т.е. (C_1-C_6) алкил. При использовании в настоящем документе " (C_1-C_6) алкильная" группа обозначает радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, расположенных линейно или разветвленно. Примеры включают метил, этил, n-пропил, изопропил и т.д.

"Алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, представленный как -O-алкил. Например, " (C_1-C_4) алкокси" включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси" означают алкил или алкокси, в зависимости от конкретного случая, замещенный одним или более атомами галогена. Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I. Предпочтительно галоген в галогеналкиле или галогеналкокси представляет собой F.

"Алкенил" означает разветвленный или неразветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может быть моно- или полиненасыщенным и может существовать в E- или Z-конфигурации. Если не указано иное, алкенильная группа обычно имеет 2-6 атомов углерода, т.е. (C_2-C_6) алкенил. Например, " (C_2-C_6) алкенил" означает радикал, имеющий 2-6 атомов углерода, расположенных линейно или разветвленно.

"Алкинил" означает разветвленный или неразветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий по меньшей мере одну тройную связь. Если не указано иное, алкинильная группа обычно имеет 2-6 атомов углерода, т.е. (C_2-C_6) алкинил. Например, " (C_2-C_6) алкинил" означает радикал, имеющий 2-6 атомов углерода, расположенных линейно или разветвленно.

"Циклоалкил" означает насыщенный алифатический циклический углеводородный радикал, обычно содержащий 3-8 атомов углерода в кольце, т.е. (C_3-C_8) циклоалкил. (C_3-C_8) циклоалкил включает, но не ограничен перечисленным, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

При использовании в настоящем документе термин "мостиковый", используемый по отдельности или в качестве части большего фрагмента, такого как "мостиковый циклоалкил" или "мостиковый гетероцикл", относится к кольцевой системе, включающей два кольца, имеющих три совместных смежных атомов кольца. Мостиковый циклоалкил обычно содержит 6-12 атомов углерода в кольце. Мостиковый гетероцикл обычно имеет 6-12 атомов в кольце, выбранных из углерода и по меньшей мере одного (обычно от 1 до 4, как правило от 1 до 2) гетероатома (например, кислорода, азота или серы).

Термин "арил", используемый по отдельности или в качестве части большего фрагмента, такого как "арилакил", "арилалкокси" или "арилоксиалкил", означает карбоциклическое ароматическое кольцо. Он также включает фенильное кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой. Термин "арил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "арильное кольцо", "карбоциклическое ароматическое кольцо", "арильная группа" и "карбоциклическая ароматическая группа". Арильная группа обычно имеет

от 6 до 14 атомов в кольце. Примеры включают фенил, нафтил, антраценил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, фторфенил, инданил, инденил и т.п. "Замещенная арильная группа" замещена при любом одном или более замещаемом атоме кольца, представляющем собой углеродный атом кольца, связанный с водородом.

Термины "гетероарил", "гетероароматический", "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа", "гетероароматическое кольцо" и "гетероароматическая группа" в настоящем документе используются взаимозаменяемо. "Гетероарил" при использовании по отдельности или в виде части большего фрагмента, такого как "гетероарилалкил" или "гетероарилалкоксо", относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от 5 до 14 атомов кольца, выбранных из углерода и по меньшей мере одного (обычно от 1 до 4, как правило от 1 до 2) гетероатомов (например, кислорода, азота или серы). "Гетероарил" включает моноциклические кольца и полициклические кольца, в которых моноциклическое гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более из арильного, гетероциклического или гетероароматического колец. Как таковой, "5-14-членный гетероарил" включает моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы.

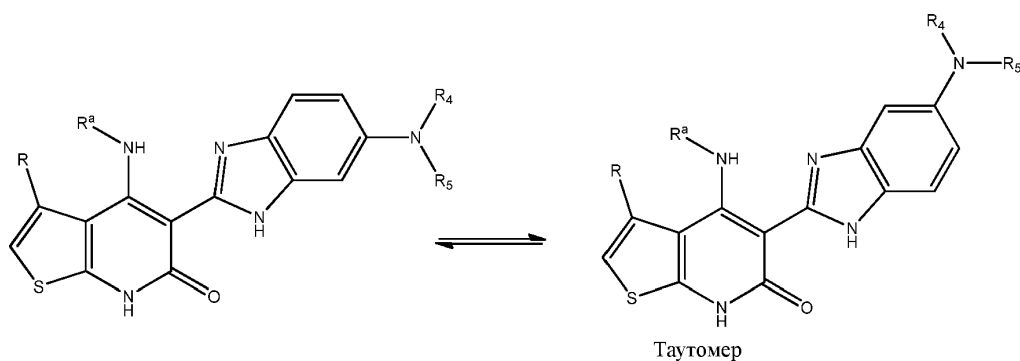
Примеры моноциклических 5-6-членных гетероарильных групп включают фуранил (например, 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиразолил (например, 3-пиразолил, 4-пиразолил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), придазинил (например, 3-придазинил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), изотиазолил, триазолил (например, 2-триазолил, 5-триазолил), тетразолил (например, тетразолил) и тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил).

Примеры полициклических ароматических гетероарильных групп включают карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, бензотриадолил, бензотиадолил, бензоксадолил, хинолинил, изохинолинил, индазолил, изоиндолил, акридинил или бензизоксадолил. "Замещенная гетероарильная группа" замещена при любом одном или более замещаемых атомах кольца, представляющих собой атом углерода кольца или атом азота кольца, связанный с водородом.

"Гетероциклический" означает насыщенный или ненасыщенный неароматический 3-12-членный кольцевой радикал, необязательно содержащий одну или более двойных связей. Он может быть моноциклическим, бициклическим, трициклическим или конденсированным. Гетероциклоалкил содержит от 1 до 4 гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из N, O или S. Гетероциклическое кольцо необязательно содержит одну или более двойных связей и/или необязательно конденсировано с одним или более ароматическими кольцами (например, фенильным кольцом). Подразумевается, что термин "гетероциклический" включает все возможные изомерные формы. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничены перечисленным, азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, валеролактаминил, оксиранил, оксетанил, дигидроимидазол, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиримидинил, дигидротииенил, дигидротииофенил, дигидротииопиранил, тетрагидроимидазол, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротииофенил и тетрагидротииопиранил. Примеры полициклических гетероциклоалкильных групп включают дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидробензимидазолил, дигидробензотиенил, дигидробензофуранил, дигидроизобензофуранил, дигидробензотриадолил, дигидробензотиадолил, дигидробензоксадолил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндазолил, дигидроакридинил, тетрагидроакридинил, дигидробензизоксадолил, хроман, хромен, изохроман и изохромен.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать в различных стереоизомерных или таутомерных формах. Стереои́зомеры представляют собой соединения, различающиеся только своим пространственным расположением. Когда раскрытое соединение названо или представлено с помощью структуры без указания стереохимии, подразумевается, что название или структура охватывает все возможные стереои́зомеры, геометрические изомеры, включая по существу чистые стерео- или геометрические изомеры, а также их комбинации.

В некоторых случаях существуют таутомерные формы раскрытых соединений, такие как таутомерные структуры, представленные ниже:



Необходимо понимать, что, когда описанное в настоящем документе соединение представлено структурной формулой или охарактеризовано химическим названием, все остальные таутомерные формы этого соединения, которые могут существовать, охвачены структурной формулой.

Некоторые из раскрытых соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереои́зомеры представляют собой соединения, различающиеся только своим пространственным расположением. Э́нантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные отражения которых не совпадают при наложении, чаще всего потому, что они содержат асимметрически замещенный атом углерода, выполняющий роль хирального центра. "Энантиомер" означает пару молекул, являющихся зеркальными отражениями друг друга и не совпадающих при наложении. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, содержащие два или более асимметрически замещенных атома углерода. "Геометрические изомеры" представляют собой стереоизомеры, различающиеся ориентацией атомов заместителей относительно двойной углерод-углеродной связи, карбоциклического кольца или мостиковой бициклической системы.

Когда геометрический изомер представлен с помощью названия или структуры, подразумевается, что геометрическая изомерная чистота названного или представленного геометрического изомера составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9 мас.%. Геометрическую изомерную чистоту определяют делением массы названного или представленного геометрического изомера в смеси на общую массу всех геометрических изомеров в смеси.

Когда стереохимия раскрытого соединения названа или представлена с помощью структуры, названный или представленный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9 мас.% относительно всех остальных стереоизомеров. Чистота в массовых процентах относительно всех остальных стереоизомеров представляет собой отношение массы одного стереоизомера к массе остальных стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или показан с помощью структуры, названный или представленный энантиомер имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9 мас.% (также называемой "энантиомерной чистотой"). Оптическая чистота в массовых процентах представляет собой отношение массы энантиомера к сумме массы энантиомера и массы его оптического изомера.

Когда стереохимия раскрытого соединения названа или представлена с помощью структуры и названная или представленная структура охватывает более одного стереоизомера (например, в случае пары диастереомеров), подразумевается, что включены один из охваченных стереоизомеров или любая смесь охваченных стереоизомеров. Необходимо также понимать, что стереоизомерная чистота названных или представленных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9 мас.% относительно массы всех остальных стереоизомеров. Стереоизомерную чистоту в этом случае определяют делением общей массы в смеси стереоизомеров, охваченных названием или структурой, на общую массу в смеси всех стереоизомеров.

Когда раскрытое соединение названо или представлено без указания стереохимии и соединение имеет один хиральный центр, подразумевается, что название или структура охватывает один энантиомер соединения, не содержащий соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь соединения и смеси, обогащенные одним из энантиомеров относительно его соответствующего оптического изомера.

Когда раскрытое соединение названо или представлено без указания стереохимии и, например, соединение имеет по меньшей мере два хиральных центра, подразумевается, что название или структура охватывает один стереоизомер соединения, не содержащий других стереоизомеров, смесь стереоизомеров и смеси стереоизомеров, обогащенных одним или более стереоизомерами относительно другого(их) стереоизомера(ов). Например, название или структура может охватывать один стереоизомер, не содержащий других диастереомеров, смеси стереоизомеров и смеси стереоизомеров, обогащенных одним или более диастереомерами относительно другого(их) диастереомера(ов).

Энантиомерная и диастереомерная смеси могут быть разделены на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантио-

тиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастеремерно- или энантиомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметрического синтеза.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в настоящем документе. Раскрытые соединения имеют основные аминогруппы, вследствие чего они могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(ыми) кислотой(ами). Подходящие фармацевтически приемлемые аддукты соединений, описанных в настоящем документе, с кислотами включают соли неорганических кислот (таких как хлороводородная кислота, бромоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, этансульфоновая, метансульфоновая, янтарная и трифторуксусная кислоты). Соединения согласно настоящему изобретению с кислотными группами, такие как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(ыми) основанием(ами). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция). Соединения с четвертичной аммониевой группой могут также содержать противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и т.п. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, ацетаты, сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, например с глутаминовой кислотой.

Соединения, описанные в настоящем документе, способны ингибировать HPK1. Следовательно, в общем, соединения, описанные в настоящем документе, полезны для лечения заболеваний или состояний, связанных с данными киназами.

В одном из вариантов осуществления соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой ингибиторы HPK1 и являются полезными для лечения заболеваний, таких как рак, связанных с данной(ыми) киназой(ами).

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. В одном из вариантов осуществления соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют рост опухолей.

Виды рака, подлежащие лечению (включая снижение вероятности рецидива) способами согласно настоящему изобретению, включают рак молочной железы, рак толстой и прямой кишки, рак легкого, рак яичников, рак матки, рак предстательной железы, лейкозы, лимфомы, рак мозга (включая мультиформную глиобластому и нейробластому), рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, меланому, гепатоклеточную карциному, рак почки и саркомы мягких тканей. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак толстой кишки и рак яичников. В одном из вариантов осуществления рак выбран из лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического миелолейкоза, рака молочной железы, рака мозга, рака толстой кишки, рака толстой и прямой кишки, рака головы и шеи, гепатоклеточной карциномы, аденокарциномы легкого, метастатической меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака яичников и рака почки. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак легкого, рак толстой кишки, рак мозга, нейробластому, рак предстательной железы, меланому, мультиформную глиобластому или рак яичников. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак мозга, нейробластому, рак предстательной железы, меланому, мультиформную глиобластому или рак яичников. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак толстой кишки и рак легкого. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой базальный подтип рака молочной железы или люминальный подтип В рака молочной железы. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой базальный подтип рака молочной железы. В еще одном варианте осуществления базальный подтип рака молочной железы представляет собой ER- (эстрогеновый рецептор), HER2- и PR- (прогестероновый рецептор) негативный рак молочной железы. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой рак мягких тканей. "Рак мягких тканей" является принятым в данной области техники термином, охватывающим опухоли в любой мягкой ткани организма. Такая мягкая ткань соединяет, поддерживает или окружает различные структуры и органы организма, включая, но не ограничиваясь перечисленным, гладкие мышцы, скелетные мышцы, сухожилия, волокнистую соединительную ткань, жировую ткань, кровеносные и лимфатические сосуды, периваскулярную ткань, нервы, мезенхимальные клетки и синовиальные ткани.

Следовательно, рак мягких тканей может представлять собой рак жировой ткани, мышечной ткани, нервной ткани, суставной ткани, кровеносных сосудов, лимфатических сосудов и волокнистых соединительных тканей. Рак мягких тканей может быть доброкачественным или злокачественным. Обычно злокачественный рак мягких тканей называют саркомами или саркомами мягких тканей. Существует множество типов опухолей мягких тканей, включая липому, липобластому, гиберному, липосаркому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиому, рабдомиосаркому, нейрофибромому, шванному (неврилеммному), неврому, злокачественную шванному, нейрофибросаркому, нейрогенную саркому, нодулярный теноси-

новит, синовиальную саркому, гемангиому, гломусную опухоль, гемангиоперицитому, гемангиоэндотелиому, ангиосаркому, саркому Капоши, лимфангиому, фиброму, эластофибром, поверхностный фиброматоз, фиброзную гистиоцитому, фибросаркому, фиброматоз, взрывающую дерматофибросаркому (DFSP), злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), миксому, зернисто-клеточную опухоль, злокачественные мезенхимомы, альвеолярную мягкотканную саркому, эпителиоидную саркому, светлоклеточную саркому и десмопластическую мелкоклеточную опухоль. В конкретном варианте осуществления рак мягкой ткани представляет собой саркому, выбранную из группы, состоящей из фибросаркомы, саркомы желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркомы, дедифференцированной липосаркомы, плеоморфной липосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, круглоклеточной саркомы и синовиальной саркомы.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения субъекта, страдающего заболеванием, включающие введение субъекту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), в комбинации с эффективной иммуномодулирующей терапией (также называемой иммунотерапией). Иммунотерапия представляет собой лечение заболевания с помощью иммуномодулирующего агента для вызова, усиления или подавления иммунного ответа. Иммунотерапии, предназначенные для вызова или усиления иммунного ответа, классифицируются как активационные иммунотерапии, в то время как снижающие или подавляющие иммунотерапии классифицируются как подавляющие иммунотерапии. Заболевание, описанное в настоящем документе, представляет собой рак.

Иммуномодулирующие терапии при использовании отдельно или в комбинированных методах, включают i) ингибиторы, блокирующие иммунные контрольные точки, включая, но не ограничиваясь перечисленным, антитела к CTLA4 (белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) (например, ипилимумаб), агенты, блокирующие взаимодействие PD-1/PD-L1 и PD-L2, например, ниволумаб (Опдиво от компании Bristol Myers Squibb), пембролизумаб (Кейтруда, KM-3475, от компании Merck), пидилизумаб (CT-011, от компании Cure Tech), BMS 936559 (BMS) и MPDL3280A (от компании Roche) и другие рецепторы, ингибирующие иммунный ответ, например антитело к CD47; ii) клеточные терапии (включая, но не ограничиваясь перечисленным, терапию дендритными клетками (например, Sipuleucel T (Provenge) и адаптивные Т-клеточные терапии; iii) стратегии вакцинации; iv) адаптивная Т-клеточная терапия; v) агенты, предотвращающие метаболическое ингибирование иммунного ответа, включая ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (например, INCB024360 (от компании Incyte), 1-метил-D-триптофан, индоксимод (от компании NewLink Genetics)) или аргиназу; и vi) цитокиновую терапию, например интерфероны (в частности, интерферон I типа) и интерлейкины (например, интерлейкин-2).

В одном из вариантов осуществления иммуномодулирующий агент, используемый для иммуномодулирующей терапии, представляет собой ингибитор PD-1, например, антитело к PD-1.

Белок программируемой клеточной смерти 1, также известный как PD-1 и CD279 (кластер дифференцировки 279), представляет собой белок, который кодируется в организме человека геном PDCD1. PD-1 представляет собой рецептор клеточной поверхности, принадлежащий надсемейству иммуноглобулинов и экспрессирующийся на Т-клетках и про-В-клетках. PD-1 связывает два лиганда, PD-L1 и PD-L2, оба из которых принадлежат семейству B7.

PD-1 и его лиганды играют важную роль в понижающей регуляции иммунной системы посредством предотвращения активации Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует аутоотолерантности. Ингибирующее действие PD-1 достигается посредством двойного механизма стимуляции апоптоза (программируемой клеточной смерти) в антигенспецифических Т-клетках в лимфатических узлах при одновременном снижении апоптоза в регуляторных Т-клетках (Т-супрессорах).

Ингибитор PD-1, используемый в настоящем изобретении, включает, но не ограничен перечисленным, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C или MEDI4736. Из них BMS 936559, MPDL3280A, MSB0010718C и MEDI4736 связывают лиганд PD-L1, все из которых являются антителами. Как ниволумаб, так и пембролизумаб одобрены Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов для лечения неоперабельной или метастатической меланомы, переставшей отвечать на другие лекарственные средства.

Стратегии вакцинации включают противомикробную иммунотерапию, включающую вакцинацию, влекущую активацию ответа иммунной системы на возбудитель инфекции.

В адаптивной Т-клеточной терапии для атаки на раковые клетки используются цитотоксические Т-клеточные ответы. Т-клетки, обладающие естественной или созданной методами генной инженерии реактивностью по отношению к раку пациента, генерируют *in vitro* и затем пересаживают обратно пациенту с раком. Одно исследование, в котором использовались аутологичные проникающие в опухоль лимфоциты, оказалось эффективным лечением пациентов, страдающих метастатической меланомой. Это может быть достигнуто извлечением Т-клеток, находящихся в опухоли пациента, которые учат атаковать раковые клетки. Эти Т-клетки называют проникающими в опухоль лимфоцитами (TIL) и впоследствии стимулируют их размножение *in vitro*, используя высокие концентрации IL-2, антитела к CD3 и аллорегулирующих питающих клеток. Эти Т-клетки затем пересаживают обратно пациенту одновременно с экзогенным введением IL-2 для дополнительного усиления их противораковой активности.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения субъекта, страдающего раком, включающие введение субъекту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I), в комбинации с эффективной противораковой терапией. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой метастатический рак. "Метастатический рак" представляет собой рак, распространившийся из своей исходной локализации в другие части организма.

Противораковая терапия, описанная в настоящем документе, включает совместное введение эффективного количества второго противоракового агента и раскрытого ингибитора НРК-1. "Противораковый агент" представляет собой соединение, которое при введении в эффективном количестве субъекту, страдающему раком, может привести к достижению, частично или в значительной степени, одного или более из следующего: остановка роста, уменьшение степени рака (например, уменьшение размера опухоли), ингибирование скорости роста рака и уменьшение интенсивности или улучшение клинического симптома или индикатора, связанного с раком (такого как компоненты тканей или сыворотки), или увеличение продолжительности жизни субъекта.

Противораковые агенты, подходящие для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают любые противораковые агенты, одобренные для лечения рака. В одном из вариантов осуществления противораковый агент включает, но не ограничено перечисленным, нацеленное антитело, ингибитор ангиогенеза, алкилирующий агент, антимаболизит, алкалоид барвинка, таксан, подофиллотоксин, ингибитор топоизомеразы, гормональный антинеопластический агент и другие антинеопластические агенты. В одном из вариантов осуществления противораковое средство представляет собой ингибитор PD-1, например антитело к PD-1.

В одном из вариантов осуществления противораковые агенты, которые можно применять в способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены перечисленным, паклитаксел, доцетаксел, 5-фторурацил, трастузумаб, лапатиниб, бевацизумаб, летрозол, гозерелин, тамоксифен, цетуксимаб, панитумумаб, гемцитабин, капецитабин, иринотекан, оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин, доксорубицин, эпирубицин, циклофосфамид, метотрексат, винбластин, винкристин, мелфалан, цитарабин, этопозид, даунорубицин, блеомицин, митомицин и адриамицин и их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления противораковый агент и соединение, представленное структурной формулой (I), вводят одновременно. При одновременном введении противораковый агент и соединение могут вводиться как компоненты одного и того же препарата или разных препаратов. В качестве альтернативы соединение и дополнительный противораковый агент вводят по отдельности в разные моменты времени.

При использовании в настоящем документе "лечение субъекта, страдающего раком" включает достижение, частично или в значительной степени, одного или более из следующего: остановка роста, уменьшение степени рака (например, уменьшение размера опухоли), ингибирование скорости роста рака, уменьшение интенсивности или улучшение клинического симптома или индикатора, связанного с раком (такого как компоненты тканей или сыворотки), или увеличение продолжительности жизни субъекта и снижение вероятности рецидива рака.

Термин "эффективное количество" означает количество, которое при введении субъекту приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, например ингибирует, подавляет или уменьшает рак (например, как определяется клиническими симптомами или количеством раковых клеток) у субъекта по сравнению с контролем.

Обычно эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, варьирует в зависимости от различных факторов, таких как рассматриваемое лекарственное средство или соединение, фармацевтическая композиция, путь введения, тип заболевания или расстройства, личность субъекта или реципиента, подлежащего лечению, и т.п., однако, несмотря на это, может быть установлено специалистом в данной области техники с помощью стандартных методик. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может легко быть определено специалистом в данной области техники с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

В одном варианте осуществления эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг/кг массы тела или в качестве альтернативы от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела. В еще одном варианте осуществления эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 5000 мг/м² или в качестве альтернативы от приблизительно 5 до приблизительно 2500 мг/м² и в качестве еще одной альтернативы от приблизительно 50 до приблизительно 1000 мг/м². Специалисту в данной области техники понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку, необходимую для эффективного лечения субъекта, страдающего от рака, или снижения вероятности рецидива рака. Эти факторы включают, но не ограничены перечисленным, степень тяжести заболевания или расстройства, предшествующие лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания.

"Субъект" представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, но также может представлять собой животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например домашние животные (например, собаки, кошки и тому подобные), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы,

свиньи, лошади и т.п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться пациенту в различных формах, в зависимости от выбранного пути введения, что понятно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться, например, пероральным, парентеральным, буквальным, подязычным, интраназальным, ректальным путем введения, с помощью пластыря, с помощью насоса или чрескожным путем введения, и фармацевтические композиции составляют соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, интраназальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный режимы введения. Парентеральное введение может осуществляться в виде непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть подходящим образом включены в состав фармацевтических композиций для введения субъекту. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению для этого могут необязательно включать один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Также могут быть включены и другие эксципиенты, такие как вкусовые агенты, подсластители и консерванты, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилпарабены. Более полные списки подходящих эксципиентов можно найти в книге *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Специалисту в данной области техники известно, каким образом получают препараты, подходящие для различных видов путей введения. Общеизвестные техники и ингредиенты для выбора и получения подходящих препаратов описаны, например, в книге *Remington's Pharmaceutical Sciences* (2003, 20-е изд.) и в книге *The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)*, опубликованной в 1999 году. Носители, разбавители и/или эксципиенты являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не оказывают пагубного воздействия на их реципиента.

Как правило, для перорального терапевтического введения соединения согласно настоящему изобретению может быть объединено с эксципиентом и использовано в форме принимаемых внутрь таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п.

Как правило, для парентерального введения растворы соединения согласно настоящему изобретению могут в общем быть получены в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях, со спиртом или без него и в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Как правило, при применении для инъекций для приготовления стерильных инъеклируемых растворов или дисперсий для немедленного приема подходящими являются стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки соединения, описанного в настоящем документе.

Для интраназального введения соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в форме аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные композиции обычно содержат раствор или тонкодисперсную суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в разовой или многократных дозах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может иметь форму картриджа или повторно заправляться для использования с помощью распылительного устройства. В качестве альтернативы герметичный контейнер может представлять собой однократно используемое устройство для дозирования, такое как содержащий разовую дозу назальный ингалятор или аэрозольный распылитель, снабженный дозирующим клапаном, предназначенным для утилизации после использования. Когда лекарственная форма включает аэрозольный распылитель, он содержит распыляющее вещество, которое может представлять собой сжатый газ, такой как сжатый воздух, или органическое распыляющее вещество, такое как фторхлорзамещенный углеводород. Аэрозольные лекарственные формы могут также иметь форму помпового распылителя.

Для буккального или подязычного введения соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены с носителем, таким как сахар, камедь, трагакант или желатин и глицерин, в форме таблеток, леденцов или пастилок.

Для ректального введения соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в форме суппозиторий, содержащих общепринятую суппозиторную основу, такую как масло какао.

Соединения согласно изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, как проиллюстрировано общими схемами и способами ниже, и последующими примерами способов получения. Все исходные вещества или коммерчески доступны, или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, и с помощью описанных ниже методов.

Общие методики синтеза заявленных соединений приведены ниже в иллюстративных примерах, как проиллюстрировано на схемах 1 и 2.

Иллюстративные примеры

Пример А. Синтез.

Общие способы.

Коммерчески доступные исходные вещества, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены. Как правило, реакции без участия воды проводили в атмосфере инертного газа, такого как азот или аргон. Porapak® Rхп CX относится к катионообменной смоле, коммерчески доступной от компании Waters.

Микроволновые реакции проводили с помощью микроволнового реактора Biotage Initiator. За протеканием реакции, как правило, наблюдали с помощью ЖХМС (Bruker Exquire 4000 или системы Waters Acquity UPLC). Очистку промежуточных или конечных продуктов посредством колоночной флэш-хроматографии осуществляли с помощью Biotage Isolera с кремниевыми картриджами KP-SIL или HP-SIL или основно-модифицированного кремния KP-NH и соответствующими образцами. Очистку с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ осуществляли на системе ВЭЖХ Varian PrepStar модели SD-1 с колонкой для обращенно-фазовой хроматографии Varian Monochrom 10μ C-18 с помощью градиента от 10% MeOH/0,05% TFA-H₂O до 90% MeOH/0,05% TFA в H₂O в течение периода, составлявшего 40 мин, при скорости потока 40 мл/мин. Обращенно-фазовую очистку также осуществляли с помощью Biotage Isolera, оборудованного колонкой KP-C18-N, используя 10-95% MeOH или CH₃CN/0,1% TFA в H₂O. Протонные спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker 400 МГц, и масс-спектры получали с помощью спектрометра Bruker Esquire 4000 или системы Waters Acquity UPLC.

Названия соединений получали с помощью программного обеспечения, встроенного в ChemBioDraw Ultra версии 12.0 от CambridgeSoft-PerkinElmer.

Сокращения:

водн. - водный,

безводн. - безводный,

Ar - аргон,

Boc - трет-бутоксикарбонил,

br. - широкий,

рассч. - рассчитанный,

d - дублет (только при использовании в отношении спектров ¹H ЯМР),

ДХМ - дихлорметан,

de - диастереомерный избыток,

DIPEA - диизопропилэтиламин,

ДМФА - N,N-диметилформамид,

ДМСО - диметилсульфоксид,

dppf - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен,

экв. - эквивалент,

Flt3 - fms-связанная тирозинкиназа 3,

ч - час,

HPK1 - гематопоэтическая прогениторная киназа 1,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ИПС - изопропанол,

KHMDS - гексаметилдисилазид калия,

Lck - лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа,

ЖХ-МС - жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией,

LDA - диизопропиламид лития,

LiHMDS - гексаметилдисилазид лития,

мин - минута,

m - мультиплет,

MeCN - ацетонитрил,

МС-ESI - масс-спектры, ионизация в электроспрее,

ЯМР - ядерный магнитный резонанс,

O/N - в течение ночи,

PMB - параметоксибензил,

prep - препаративный,

комн. темп. - комнатная температура,

Rt - время удерживания,

ОФ - обращенно-фазовый,

s - синглет,

насыщ. - насыщенный,

t - триплет,

темп. - температура,

TFA - трифторуксусная кислота,
ТГФ - тетрагидрофуран.

Схема 1

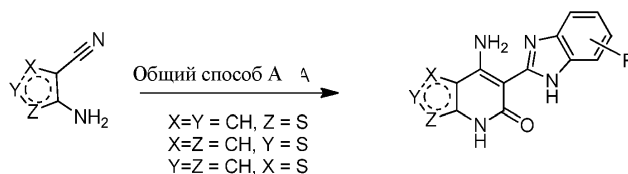
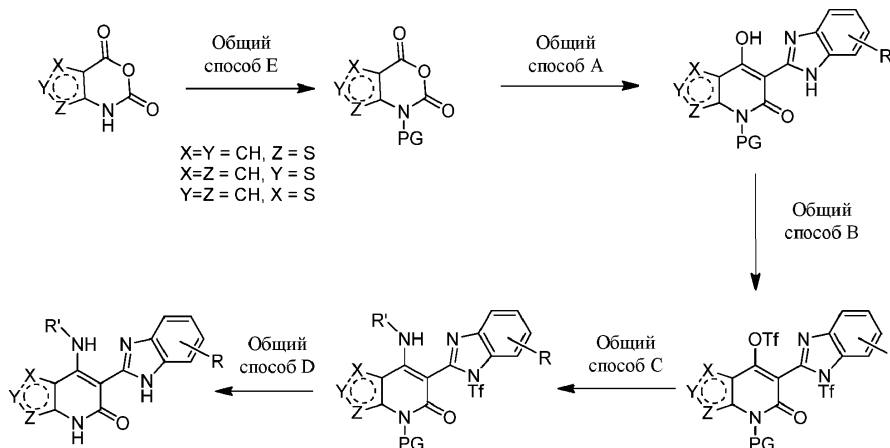


Схема 2



Получение исходных веществ.

Общий способ А1 (Циклизация с помощью сложного эфира бензимидазола под действием основания).

Раствор арилоксазин-2,4-диона (1 экв.) или аминоксилнитрила и замещенного 1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (1-1,2 экв.) в ТГФ подвергали воздействию KHMDS, LiHMDS или LDA (3-5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 4-24 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc или ДХМ и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией или препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта.

Общий способ А2 (Двухстадийная циклизация с помощью сложного эфира бензимидазола под действием основания).

Раствор арилоксазин-2,4-диона (1 экв.) или аминоксилнитрила и замещенного 1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (1-1,2 экв.) подвергали воздействию KHMDS, LiHMDS, KOBu^t или LDA (3-5 экв.) при 45°C в течение 2-4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc или ДХМ и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Нециклизованный аддукт отделяли колоночной хроматографией, растворяли в ТГФ и подвергали воздействию KHMDS, LiHMDS или LDA (3-5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1-4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc или ДХМ и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией или препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта.

Общий способ А3 (Двухстадийная циклизация с помощью сложного эфира бензимидазола под действием основания).

Раствор аминоксилнитрила и замещенного 1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (1 экв.) в ТГФ подвергали воздействию LiHMDS или LDA (5 экв.) (стадия 1). Реакционную смесь перемешивали при 35-40°C в течение 1-1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH₄Cl и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением нециклизованного промежуточного продукта, который нейтрализовывали, сушили и подвергали воздействию условий, описанных в общем способе А1, с помощью LiHMDS (стадия 2).

Общий способ В (Образование трифлата).

Раствор производного бензимидазол-2-иларилпиридинона (1 экв.) и пиридина (20 экв.) в ДХМ подвергали воздействию Tf₂O (8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2-8 ч. Затем реакцию останавливали добавлением насыщ. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный

продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общий способ С (Замещение амином).

Раствор производного бензимидазол-2-иларилпиридинон бис-трифлата (1 экв.) в MeCN, ДХМ или ДМФА подвергали воздействию амина (1,2-3 экв.). В случае, когда амин представлял собой соль (например, HCl), соль амина растворяли в MeOH или ДМФА и пропускали через ионообменную колонку Roga-Pak Rxn CX для получения свободного основания, которое добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. или вплоть до 45°C в течение 1-48 ч. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией или препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта.

Общий способ D (Универсальное снятие защиты).

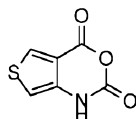
Раствор защищенного производного бензимидазол-2-иларилпиридинона (1 экв.) в TFA/конц. HCl (7:1 об.%) нагревали при 80-100°C в течение 3-24 ч. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (свободное основание) или препаративной ВЭЖХ (соль TFA) с получением целевого продукта. Для получения целевого продукта в виде соли с HCl свободное основание растворяли в MeOH и добавляли 1 M HCl-Et₂O (2-4 экв.) при комн. темп. Раствор перемешивали в течение 5 мин и дважды подвергали азеотропной перегонке с MeOH.

Общий способ E (защита PMB).

Раствор тиазотайного ангидрида (1 экв.), 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (1-1,2 экв.), K₂CO₃ (1-1,2 экв.) и/или KI (1-1,2 экв.) в ДМФА перемешивали при комн. темп. в течение 4-24 ч. Затем реакционную смесь медленно добавляли в H₂O, собирали осадок вакуумной фильтрацией с получением целевого продукта.

Промежуточные продукты

1H-Тиено[3,4-d][1,3]оксазин-2,4-дион

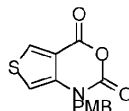


К раствору 4-трет-бутоксикарбониламинотиофен-3-карбоновой кислоты (2,5 г, 10,2 ммоль) в толуоле (25 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (1,29 мл, 15,3 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь постепенно нагревали до 95°C и перемешивали при 95°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Твердое вещество промывали гексанами (2×5 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета (1,61 г, 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,64 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J=2,8 Гц, 1H);

МС ESI [M+H]⁺ 170,0, рассч. для [C₆H₃NO₃S+H]⁺ 169,9.

1-(4-Метоксибензил)-1H-тиено[3,4-d][1,3]оксазин-2,4-дион

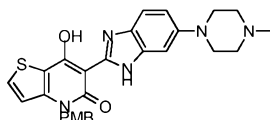


Согласно общему способу E к раствору 1H-тиено[3,4-d][1,3]оксазин-2,4-диона (1,6 г, 9,45 ммоль) в безводн. ДМФА (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,56 г, 11,3 ммоль), а затем KI (0,62 г, 3,78 ммоль) при перемешивании при комн. темп. По каплям добавляли PMBCl (1,54 мл, 11,3 ммоль) в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в H₂O (200 мл) для осаждения продукта, который отфильтровывали, промывали H₂O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета (2,3 г, 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,62 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H);

МС ESI [M+H]⁺ 291,2, рассч. для [C₁₄H₁₁NO₄S+H]⁺ 290,0.

7-Гидрокси-4-(4-метоксибензил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он

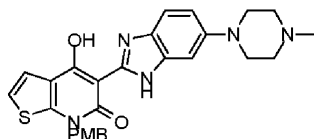


Согласно общему способу A1 к раствору 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[3,2-d][1,3]оксазин-2,4-диона [Tetrahedron (1999), 55 6167-6174] (2,89 г, 10 ммоль) добавляли этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат [J. Med. Chem. (2009), 52, 278-292] (3,02 г, 10 ммоль), LiHMDS (1 M в ТГФ, 4 мл, 4 ммоль) для получения указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (2,65 г, 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,68 (br.s., 1H), 12,57 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=5,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,04-6,93 (m, 3H), 6,85 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 4H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,39 (s, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,1, рассч. для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,2.

4-Гидрокси-7-(4-метоксибензил)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он



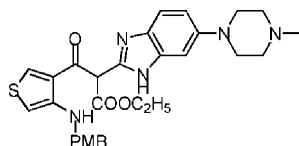
Согласно общему способу A2 использовали раствор 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-диона (0,40 г, 1,4 ммоль), этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (0,46 г, 1,5 ммоль) и LDA (1 М в ТГФ, 6,2 мл, 4,5 ммоль) для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,220 г, 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,87 (br.s., 1H), 12,52 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=14,9$ Гц, 1H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,03-6,64 (m, 5H), 5,28 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,21 (d, $J=18,8$ Гц, 4H), 2,65 (m, d, $J=19,1$ Гц, 4H), 2,41 (s, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,3, рассч. для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 502,2.

7-гидрокси-4-(4-метоксибензил)-6-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		325 мг (48%) Коричневое твердое вещество; свободное основание
Реагенты (общий способ A1): 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[3,2-d][1,3]оксазин-2,4-дион [Tetrahedron (1999) 55 6167-6174] (0,4 г, 1,4 ммоль), этил-2-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат [J.Med.Chem. (2009), 52, 278-292] (0,4 г, 1,4 ммоль), LiHMDS (5,5 мл, 5,5 ммоль)		
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,73-13,60 (m, 1H), 12,64-12,52 (m, 1H), 7,54 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,85 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,37 (br. s, 2H), 3,83-3,98 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,23-3,09 (m, 4H); МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2, рассч. для $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 489,2.		
4-гидрокси-7-(4-метоксибензил)-5-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		445 мг (24%) коричневое твердое вещество; Свободное основание
Реагенты (общий способ A1): 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-дион (0,40 г, 1,4 ммоль), этил-2-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (0,4 г, 1,4 ммоль), LDA (17 мл, 17 ммоль). МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2, рассч. для $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 489,1.		

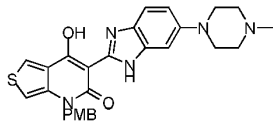
Этил-3-(4-((4-метоксибензил)амино)тиофен-3-ил)-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-оксопропаноат



К раствору этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (2,58 г, 8,55 ммоль) и 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[3,4-d][1,3]оксазин-2,4-диона (2,46 г, 8,55 ммоль) в безв. ТГФ (48 мл) по каплям добавляли 1 М LDA (34 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 34 ммоль) при 40°C в атмосфере Аг. Полученный коричневый раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч и затем останавливали реакцию добавлением водн. NH_4Cl (50 мл) при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенные органические слои однократно промывали H_2O , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного эфира. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент: EtOAc /гексан 0-40%, затем MeOH /ДХМ 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (3,05 г, 65%).

МС ESI $[M+H]^+$ 548,2, рассч. для $[C_{29}H_{33}N_5O_4S+H]^+$ 548,2.

4-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он

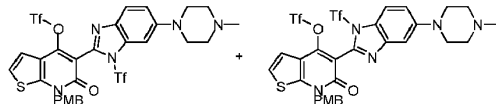


Этил-3-(4-((4-метоксибензил)амино)тиофен-3-ил)-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-оксопропаноат (3,05 г, 5,57 ммоль), описанный выше, растворяли в безв. ТГФ (30 мл) при комн. темп. в атмосфере Ar. По каплям добавляли раствор LDA (16,8 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 16,71 ммоль) при 40°C. Полученный коричневый раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч и затем останавливали реакцию добавлением водн. NH_4Cl (25 мл) при комн. темп. Смесь разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2×250 мл). Объединенные органические слои однократно промывали H_2O , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент: MeOH/ДХМ 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (1,81 г, 65%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ -d₆) δ 13,8-13,25 (m, 1H), 8,13 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,97 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16 (br.s, 4H), 2,60 (br.s, 4H), 2,31 (s, 3H); сигнал OH-группы не мог быть ясно установлен.

МС ESI 502,1 $[M+H]^+$, рассч. для $[C_{27}H_{27}N_5O_3S+H]^+$ 502,2.

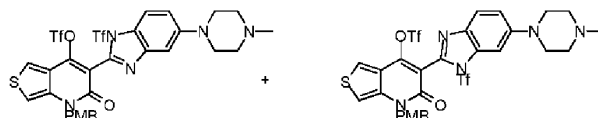
7-(4-Метоксибензил)-5-(5 и/или 6)-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат



Были синтезированы согласно общему способу В с использованием 4-гидрокси-7-(4-метоксибензил)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она (0,22 г, 0,44 ммоль), Tf_2O (0,60 мл, 3,5 ммоль) и пиридина (0,72 мл, 8,8 ммоль). Указанные в заголовке соединения, полученные в виде неопределенной смеси региоизомеров, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС ESI $[M+H]^+$ 766,1, рассч. для $[C_{29}H_{25}F_6N_5O_7S_3+H]^+$ 766,1.

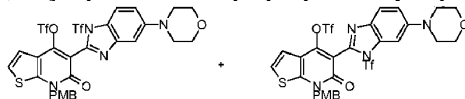
1-(4-Метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]-имидазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидротieno[3,4-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат



Согласно общему способу В, к раствору 4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-она (220 мг, 0,43 ммоль) и пиридина (708 мл, 8,76 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли Tf_2O (558 мл, 3,50 ммоль) при -5°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -5 до 0°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщ. водн. $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого масла. Неочищенный продукт, полученный в виде неопределенной смеси региоизомеров, непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС ESI $[M+H]^+$ 766,0, рассч. для $[C_{29}H_{25}F_6N_5O_7S_3+H]^+$ 766,1.

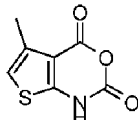
7-(4-Метоксибензил)-5-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат



Согласно общему способу В к раствору 4-гидрокси-7-(4-метоксибензил)-5-(6-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-6(7Н)-она (200 мг, 0,41 ммоль) и пиридина (0,66 мл, 8,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TiF_2O (0,55 мл, 3,28 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (смеси двух региоизомеров) в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, принимая во внимание количественный выход.

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 753,0, рассч. для $[\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_3+\text{H}]^+$ 752,9.

5-Метил-1Н-тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин-2,4-дион

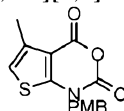


К раствору KOH (0,49 г, 8,76 ммоль) в H_2O (20 мл) добавляли метил-2-амино-4-метил-3-тиофен карбоксилат (1,0 г, 5,84 ммоль) при комн. темп. Полученную реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч и затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор трифосгена (0,866 г, 2,92 ммоль) в толуоле (12 мл) в течение 10 мин. Полученный раствор постепенно нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали H_2O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-розового твердого вещества (0,65 г, 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,65 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,42 (d, $J=1,2$ Гц, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184,0, рассч. для $[\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 184,0.

1-(4-Метоксибензил)-5-метил-1Н-тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин-2,4-дион

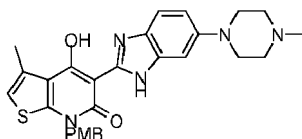


К раствору 5-метил-1Н-тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин-2,4-диона (0,625 г, 3,41 ммоль) в безв. ДМФА (9 мл), K_2CO_3 (0,566 г, 4,09 ммоль) добавляли KI (0,142 г, 0,85 ммоль) при перемешивании при комн. темп. К реакционной смеси по каплям добавляли PMB-Cl (0,56 мл, 4,06 ммоль) в течение 10 мин и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл) для осаждения продукта, который отфильтровывали, промывали H_2O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,935 г, 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,46 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,42 (d, $J=1,2$ Гц, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,2, рассч. для $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 304,1.

4-Гидрокси-7-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин-6(7Н)-он



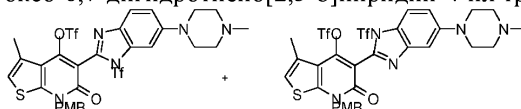
Раствор LDA (34 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 34 ммоль) по каплям добавляли к раствору этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (922 мг, 3,04 ммоль) и 1-(4-метоксибензил)-5-метил-1Н-тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин-2,4-диона (925 мг, 3,04 ммоль) в безв. ТГФ (28 мл) при 40°C в атмосфере Ar. Полученный коричневый раствор перемешивали при 40°C в течение 2 ч и затем останавливали реакцию добавлением водн. NH_4Cl (25 мл) при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои однократно промывали H_2O , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси продукта и нециклизованного сложного эфира. Неочищенную массу очищали флэш-хроматографией (градиент: EtOAc/гексан 0-40%, затем MeOH/ДХМ 0-25%) с получением смеси продукта и нециклизованного сложного эфира (900 мг).

Вышеупомянутую смесь продукта и нециклизованного сложного эфира (900 мг) растворяли в безв. ТГФ (9 мл) при комн. темп. в атмосфере Ar. По каплям добавляли раствор LDA (5 мл, 1 М в ТГФ/гексане) при 40°C. Полученный коричневый раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подвергали обработке, как указано выше, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент: MeOH/ДХМ 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета (325 мг, 21%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,54 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,85 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,80-3,61 (m, 6H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,89-2,88 (m, 4H), 2,63 (s, 3H); сигнал OH-группы не мог быть ясно установлен.

МС ESI $[M+H]^+$ 516,2, расщ. для $[C_{28}H_{29}N_5O_3S+H]^+$ 516,2.

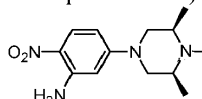
7-(4-Метоксibenзил)-3-метил-5-(5 и/или 6)-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат



Указанное в заголовке соединение получали согласно общему способу В с использованием 4-гидрокси-7-(4-метоксibenзил)-3-метил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-она (320 мг, 0,62 ммоль), пиридина (1,0 мл, 12,4 ммоль), Tf_2O (0,833 мл, 4,96 ммоль) в ДХМ (12 мл) с получением темно-коричневого масла. Неочищенный продукт, полученный в виде неопределенной смеси двух региоизомеров, использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС ESI $[M+H]^+$ 780,0, расщ. для $[C_{30}H_{27}F_6N_5O_7S_3+H]^+$ 780,1.

Этилнитро-5-((3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)анилин

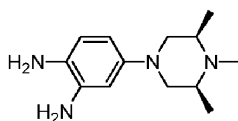


Смесь 5-хлор-2-нитроанилина (1,73 г, 10 ммоль), (3r,5s)-rel-1,2,6-триметилпиперазина (1,41 г, 11 ммоль) и K_2CO_3 (2,72 г, 20 ммоль) облучали в микроволновой печи при 140°C в течение 4 ч. Затем добавляли H_2O (150 мл) при перемешивании, фильтровали с отсасыванием, промывали H_2O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (2,47 г, 94%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,79 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,23 (s, 2H, NH_2), 6,41 (dd, $J=9,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,77 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,59 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,05 (d, $J=6,0$ Гц, 6H);

МС ESI $[M+H]^+$ 265,3, расщ. для $[C_{13}H_{20}N_4O_2+H]^+$ 265,2.

В. 4-((3r,5s)-rel-3,4,5-Триметилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамин

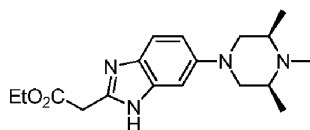


К суспензии 2-нитро-5-((3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)анилина (2,47 г, 9,4 ммоль) в $MeOH$ (30 мл) добавляли 10% Pd/C (247 мг, 10 мас.%). Полученную смесь гидрировали в атмосфере H_2 из баллона в течение ночи. После добавления дополнительных 10% Pd/C (124 мг, 5 мас.%) ее гидрировали в атмосфере H_2 из баллона в течение ночи, фильтровали, концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого твердого вещества (2,25 г, количественный).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,31 (dd, $J=8,4, 2,8$ Гц, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,18 (d, $J=5,6$ Гц, 6H);

МС ESI $[M+H]^+$ 235,3, расщ. для $[C_{13}H_{22}N_4+H]^+$ 235,2.

С. Этил-2-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат

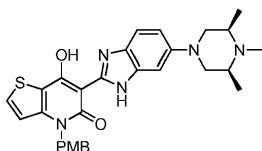


К раствору 4-((3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамина (2,25 г, 9,4 ммоль) в $EtOH$ (40 мл) добавляли этил-3-этокси-3-иминопропионата гидрохлорид (2,93 г, 15 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После удаления растворителей ее разбавляли ДХМ/ $MeOH$ (100 мл/10 мл), подщелачивали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×60 мл) и объединенные экстракты концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент: 100% $EtOAc$, затем $MeOH/ДХМ$ 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого твердого вещества (2,32 г, 73%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,13 (br s, 1H, NH), 7,53-6,88 (m, 3H), 4,25 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,43 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,61 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,19 (d, $J=6,0$ Гц, 6H);

МС ESI $[M+H]^+$ 331,3, расщ. для $[C_{18}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 331,2.

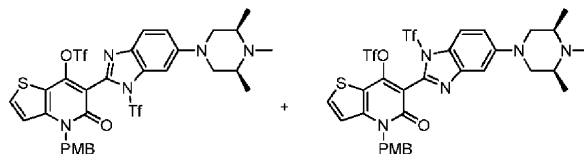
7-Гидрокси-4-(4-метоксibenзил)-6-(6-((3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4Н)-он



К смеси 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[3,2-d][1,3]оксазин-2,4-диона (1,16 г, 4 ммоль) и этил-2-(6-((3R,5S)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (990 мг, 3 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (1,0 М в ТГФ/гексане, 10 мл, 10 ммоль) при комн. темп. После добавления полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, разбавляли ДХМ, останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент: 20-100% EtOAc/гексан, затем MeOH(0,5% NH_3)/ДХМ 0-20%) с получением смеси циклизованного и нециклизованного продукта в виде коричневой пены (1,10 г). Смесь повторно растворяли в ТГФ (15 мл) и по каплям добавляли LDA (1,0 М в ТГФ/гексане, 6 мл, 6 ммоль) при комн. темп. Процесс и условия обработки были такими же, как описано выше. Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого твердого вещества (630 мг, 40%).

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530,3, рассч. для $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 530,2.

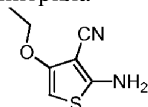
4-(4-Метоксибензил)-5-оксо-6-(1-((трифторметил)сульфонил)-(5 и/или 6)-((3R,5S)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат



Согласно общему способу В к раствору 7-гидрокси-4-(4-метоксибензил)-6-(6-((3R,5S)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-она (106 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,32 мл, 4 ммоль) с последующим добавлением Tf_2O (0,27 мл, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, разбавляли ДХМ (10 мл), останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NaHCO_3 (15 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл) и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (в виде неопределенной смеси двух региоизомеров) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующих стадиях.

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 794,1, рассч. для $[\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3+\text{H}]^+$ 794,11.

Синтез 2-амино-4-этокситиофен-3-карбонитрила

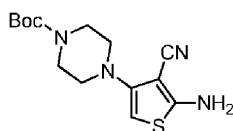


Смесь MeC(OMe)_3 (2,26 мл, 12,3 ммоль) и $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (0,78 мл, 12,3 ммоль) перемешивали при 65°C в течение 3 ч перед охлаждением до комн. темп. Добавляли ТГФ (10 мл) и серу (395 мг) с последующим добавлением Et_3N (1,72 мл, 12,3 ммоль) по каплям. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и H_2O , экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток растирали с ДХМ и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,23 г, 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,27 (s, 1H), 3,99 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169,0, рассч. для $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$ 169,0.

трет-Бутил-4-(5-амино-4-цианотиофен-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



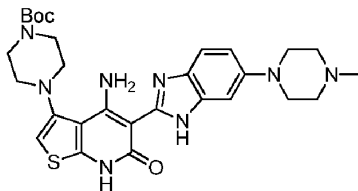
Смесь MeC(OMe)_3 (1,3 мл, 10 ммоль) и $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (0,66 г, 10 ммоль) нагревали в закрытом сосуде при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,79 г, 15,0 ммоль). Нагрев с перемешиванием продолжали при 65°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли S_8 (0,34 г) и безв. ТГФ (10 мл). Суспензию нагревали при перемешивании при 40°C. По каплям добавляли Et_3N (1,3 мл, 9,3 ммоль) в течение 15 мин. Температуру масляной бани повышали до 60°C и продолжали перемешивание в течение 11 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , гексаны:EtOAc 5-50%) с получением трет-бутил-4-(5-амино-4-циано-

тиофен-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-оранжевого твердого вещества (0,71 г, 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,12 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,90-2,81 (m, 4H), 1,40 (s, 9H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,3, расщ. для $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 309,1.

трет-Бутил-4-(4-амино-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено-[2,3-b]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



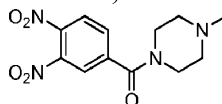
По каплям добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 2,8 мл, 2,8 ммоль) при комн. темп. к перемешиваемой суспензии этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (0,170 г, 0,56 ммоль) и трет-бутил-4-(5-амино-4-цианотиофен-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,175 г, 0,56 ммоль) в безв. ТГФ (10 мл) в атмосфере Ar . Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение еще 5 мин и затем нагревали на масляной бане при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH_4Cl , концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией ($\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (83 мг, 26%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,75-2,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (s, 9H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565,3, расщ. для $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 565,4.

Этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат.

А. (3,4-Динитрофенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон



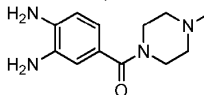
К суспензии 3,4-динитробензойной кислоты (1,23 г, 5,8 ммоль) в безв. ДХМ (20 мл) при комн. темп. по каплям добавляли оксалилхлорид (1,0 мл, 11,7 ммоль) с последующим добавлением безв. ДМФА (2 капли).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали при комн. темп. Остаток растворяли в безв. ТГФ (40 мл) при 0°C в атмосфере Ar . По каплям добавляли 1-метилпиперидин (1,3 мл, 11,7 ммоль) (густую белую суспензию перемешивали с периодическим встряхиванием). После добавления охлаждение продолжали в течение 10 мин перед удалением охлаждающей бани. После перемешивания реакционной смеси при комн. темп. в течение 3 ч добавляли H_2O . ТГФ удаляли при пониженном давлении и экстрагировали водный остаток (CH_2Cl_2 ; 2% MeOH в CH_2Cl_2 , 2×). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (3,4-динитрофенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона в виде светло-оранжевого твердого вещества (1,77 г, колич.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,29 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=8,3$, 1,8 Гц, 1H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,24-2,53 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,2, расщ. для $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ 295,1.

В. (3,4-Диаминофенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

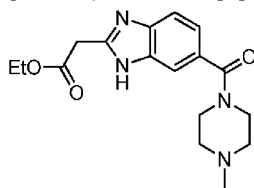


Раствор (3,4-динитрофенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (0,53 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (25 мл) и EtOH (50 мл) дегазировали N_2 . Добавляли Pd/C (191 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи при комн. темп. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением (3,4-диаминофенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона в виде фиолетового твердого вещества (0,44 г, колич.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 6,61-6,55 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 2H), 4,81 (br.s, 2H), 4,58 (br. s, 2H), 3,50-3,39 (m, 4H), 2,34-2,22 (m, 4H), 2,18 (s, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1, расщ. для $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 235,1.

С. Этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат



(3,4-Диаминофенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (0,44 г, 1,8 ммоль) и 3-этоксипропановой кислоты гидрохлорид (1,07 г, 5,5 ммоль) в безв. EtOH (100 мл) в атмосфере Ar нагревали при перемешивании в течение ночи при 65°C. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли в H₂O (15 мл), нейтрализовывали 10% водн. Na₂CO₃, экстрагировали CH₂Cl₂ (2×), промывали (рассолом) и сушили над Na₂SO₄. После очистки флэш-хроматографией (0-50% MeOH в CH₂Cl₂) получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (0,31 г, 52%).

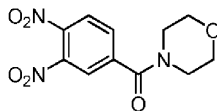
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71-7,57 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,91-3,40 (m, 4H), 2,62-2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H);

Сигналы CH₂-сложного эфира отсутствуют в CD₃OD;

МС ESI [M+H]⁺ 331,2, рассч. для [C₁₇H₂₂N₄O₃+H]⁺ 331,2.

Этил-2-(6-(морфолин-4-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат.

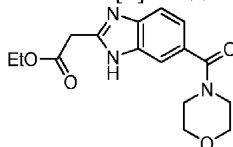
А. (3,4-Динитрофенил)(морфолино)метанон



К суспензии 3,4-динитробензойной кислоты (1,30 г, 6,1 ммоль) в безв. ДХМ (50 мл) при комн. темп. по каплям добавляли (COCl)₂ (1,0 мл, 11,7 ммоль) с последующим добавлением безв. ДМФА (2 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали при комн. темп. Остаток растворяли в безв. ТГФ (24 мл) при 0°C в атмосфере Ar. По каплям добавляли морфолинон (1,0 мл, 11,6 ммоль) (густую белую суспензию перемешивали с периодическим встряхиванием). После добавления охлаждение продолжали в течение 10 мин перед удалением охлаждающей бани. После перемешивания реакционной смеси при комн. темп. в течение 3 ч добавляли H₂O. ТГФ удаляли при пониженном давлении и экстрагировали водный остаток (CH₂Cl₂ 2×). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением (3,4-динитрофенил)(морфолино)метанона в виде светло-оранжевого твердого вещества (1,8 г, колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28-8,31 (m, 2H), 8,00 (dd, J=8,28, 1,76 Гц, 1H), 3,39-3,80 (m, 8H).

В. Этил-2-(6-(морфолин-4-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат



Раствор (3,4-динитрофенил)(морфолино)метанона (0,83 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) и EtOH (60 мл) дегазировали N₂. Добавляли Pd/C (0,31 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере H₂ (1 атм) в течение ночи при комн. темп. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением (3,4-диаминофенил)(морфолино)метанона в виде фиолетовой пены. ЖХМС (ESI) m/z рассч. для [C₁₁H₁₅N₃O₂+H]⁺ 222,1; найдено 222,2. Вещество и этил-3-этоксипропановата гидрохлорид (1,2 г, 6,2 ммоль) в безв. EtOH (100 мл) в атмосфере Ar нагревали при перемешивании в течение ночи при 65°C. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией (0-20% MeOH в CH₂Cl₂) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-розовой пены (0,43 г, 47%).

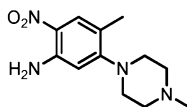
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,52-7,76 (m, 2H), 7,33 (dd, J=8,28, 1,51 Гц, 1H), 4,22 (q, J=7,19 Гц, 2H), 4,00-4,05 (m, 2H), 3,70 (br. s, 8H), 1,28 (t, J=7,15 Гц, 3H);

Сигналы CH₂-сложного эфира отсутствуют в CD₃OD;

МС ESI [M+H]⁺ 318,2, рассч. для [C₁₇H₂₂N₄O₃+H]⁺ 318,1.

Этил-2-(5-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат.

А. 4-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитроанилин



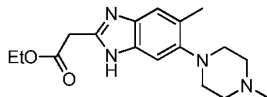
5-Хлор-4-метил-2-нитроанилин (0,32 г, 1,7 ммоль) и 1-метилпиперазин (1,5 мл, 13,5 ммоль) нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение 30 мин, затем при 105°C в течение 1 дня и при 120°C в те-

чение 2 дней. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли H_2O и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали H_2O и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,36 г, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H);

ЖХМС (ESI) m/z расч. для $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 251,1; найдено 235,3.

В. Этил-2-(5-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат



4-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитроанилин (0,36 г, 1,4 ммоль) и Pd/C (10%, 81 мг, 0,08 ммоль) в EtOH (50 мл), ТГФ (25 мл) дегазировали N_2 и затем перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, подложку промывали EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамина в виде желтовато-бежевого твердого вещества (0,35 г, колич.). Вещество (0,35 г) и этил-3-этоксипропан-3-амин гидрохлорид (0,81 г, 4,1 ммоль) в безв. EtOH (70 мл) в атмосфере Ag нагревали при перемешивании при 65°C. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли в H_2O (20 мл) и подщелачивали 2 М водн. Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали ДХМ (2×); органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией (0-30% MeOH в CH_2Cl_2) получали указанное в заголовке соединение в виде желтой пены (0,36 г, 82%).

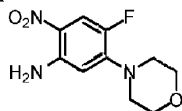
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,35 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,22 (q, $J=7,09$ Гц, 2H), 2,95-3,03 (m, 4H), 2,88-2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,09$ Гц, 3H);

Сигналы CH_2 -сложного эфира отсутствуют в CD_3OD ;

ЖХМС (ESI) m/z расч. для $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 317,2; найдено 317,3.

Этил-2-(5-фтор-6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат.

А. 4-Фтор-5-морфолино-2-нитроанилин



Смесь 5-хлор-4-фтор-2-нитроанилина (1,0 г, 5,24 ммоль), морфолина (1,37 мл, 15,7 ммоль) и ДМСО (5 мл) нагревали на масляной бане при 140°C в течение 3 ч. Затем добавляли H_2O (50 мл) при перемешивании при 80°C для осаждения продукта и давали суспензии охладиться до комн. темп., фильтровали с отсасыванием, промывали H_2O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,25 г, 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,17 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,83 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,22 (t, $J=4,8$ Гц, 4H);

МС ESI $[M+\text{H}]^+$ 242,1, расч. для $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$ 242,1.

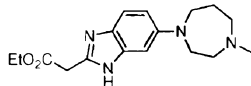
В. 4-Фтор-5-морфолинобензол-1,2-диамин.

В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили 4-фтор-5-морфолино-2-нитроанилин (1,23 г) и MeOH (37 мл) при комн. темп. под слоем Ag. При перемешивании с осторожностью добавляли никель Ренея (0,123 г) при комн. темп. Реакционную массу медленно нагревали до 60-65° и по каплям добавляли к ней гидрат гидразина (0,86 мл) в течение приблизительно 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 65-70°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и отфильтровывали катализатор через подложку целита в атмосфере Ag и промывали подложку целита MeOH (2×5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент: MeOH/ДХМ 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,615 г, 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,51-6,47 (m, 2H), 3,81 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,93 (t, $J=4,8$ Гц, 4H);

МС ESI $[M+\text{H}]^+$ 212,0, расч. для $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}+\text{H}]^+$ 212,1.

С. Этил-2-(5-фтор-6-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат



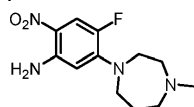
К раствору 4-фтор-5-морфолинобензол-1,2-диамина (0,615 г, 2,91 ммоль) в EtOH (30 мл) при 65°C добавляли этил-3-этокси-3-иминопропионата гидрохлорид (1,14 г, 5,82 ммоль) двумя равными порциями с интервалом 5 мин каждая. Затем перемешивали реакционную массу при 65°C в течение 2 ч. После завершения реакции концентрировали реакционную массу при пониженном давлении с получением густого коричневого масла. К полученному маслу добавляли H₂O (25 мл) и доводили pH до ~10 добавлением 2 М водн. Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×30 мл) и объединенные экстракты концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент: Нех/ EtOAc 0-40%, затем MeOH/ДХМ 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,786 г, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,26 (d, J=12,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,88 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,08 (t, J=4,8 Гц, 4H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H);

МС ESI [M+H]⁺ 308,1,0, рассч. для [C₁₅H₁₈FN₃O₃+H]⁺ 308,1.

Этил-2-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат.

А. 5-(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-нитроанилин

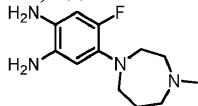


Смесь 5-хлор-2-нитроанилина (8,63 г, 50 ммоль), 1-метил-1,4-дiazепана (6,85 г, 60 ммоль) и K₂CO₃ (8,28 г, 60 ммоль) нагревали при 90°C в течение 20 ч. После разбавления H₂O (500 мл) ее экстрагировали EtOAc (3×60 мл), концентрировали и сушили с получением неочищенного 5-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-нитроанилина в виде темно-красного масла (12,50 г). ЯМР указал на смесь продукта и 5-хлор-2-нитроанилина (2:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,72 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,26 (dd, J=9,8, 2,6 Гц, 1H), 6,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,58 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H);

МС ESI [M+H]⁺ 251,3, рассч. для [C₁₂H₁₈N₄O₂+H]⁺ 251,15.

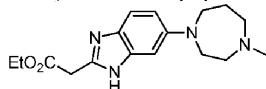
В. 4-(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)бензол-1,2-диамин



К смеси неочищенного 5-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-нитроанилина (12,50 г) и никеля Ренея (1,25 г) в MeOH (150 мл) при 65°C добавляли N₂H₄-H₂O (12,0 мл) в течение 10 мин. После добавления полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. После охлаждения до комн. темп. ее фильтровали через целит и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и сушили с получением неочищенного 4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бензол-1,2-диамина в виде темного красновато-коричневого масла (10,57 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H).

С. Этил-2-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат.



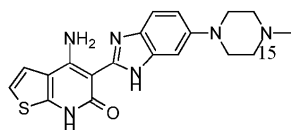
Смесь неочищенного 4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бензол-1,2-диамина (10,57 г) и этил-3-этокси-3-иминопропионата гидрохлорида (19,50 г, 100 ммоль) в EtOH (200 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. После удаления растворителей ее разбавляли H₂O (50 мл), подщелачивали 2 М водн. Na₂CO₃ (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3×60 мл). Объединенные экстракты концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент: 0-100% EtOAc/гексан, затем MeOH/ДХМ 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого масла (7,31 г, 46% за 3 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 4,22 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,54 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,0 Гц, 3H);

МС ESI [M+H]⁺ 317,3, рассч. для [C₁₇H₂₄N₄O₂+H]⁺ 317,20.

Иллюстративные примеры

A1. 4-Амино-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-он



К раствору этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (2,42 г, 8,05 ммоль) и 2-аминотиофен-3-карбонитрила (1,0 г, 8,05 ммоль) в безв. ТГФ (40 мл) при 40°C по каплям добавляли LDA (40 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 40 ммоль) в течение 15 мин в атмосфере Ar. Полученный коричневый раствор перемешивали при 40°C в течение 2 ч и затем останавливали реакцию добавлением водн. NH₄Cl (50 мл) при комн. темп. Смесь разбавляли H₂O (125 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои однократно промывали H₂O, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с ДХМ (20 мл), а затем с MeOH (25 мл), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (1,95 г, 64%).

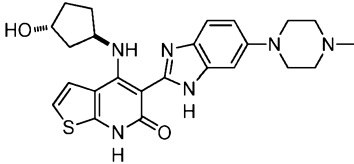
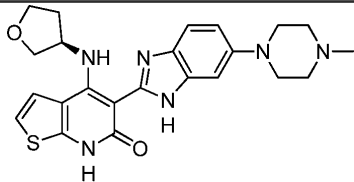
Свободное основание (1,95 г) суспендировали в MeOH (50 мл) и добавляли 1 М HCl-Et₂O (13 мл) при комн. темп. Суспензию перемешивали в течение 15 мин при комн. темп. и концентрировали в вакууме, и подвергали азеотропной перегонке с MeOH (2×25 мл) с получением соли с HCl в виде темно-коричневого твердого вещества (2,28 г, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,34-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H);

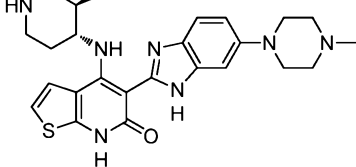
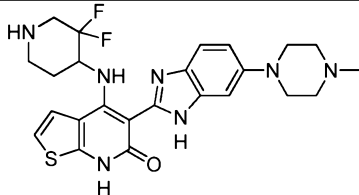
МС ESI [M+H]⁺ 381,2, расщ. для [C₁₉H₂₀N₆OS+H]⁺ 381,1.

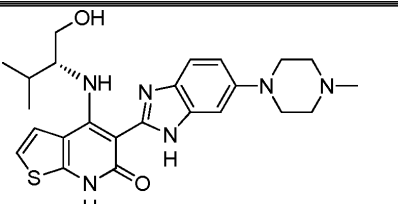
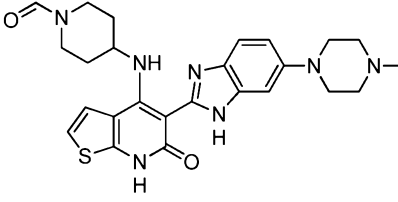
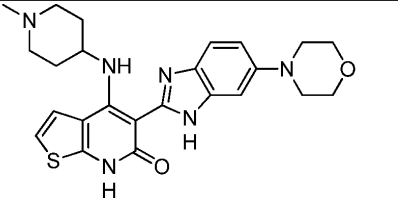
Пример/ название согласно ИЮПАК	Структура	Выход;
А2: 4-амино-3-метил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-он		64 мг (38%); Серое твердое вещество 2HCl
Реагенты (общий способ А1): этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (110 мг, 0,36 ммоль), 2-амино-4-метилтиофен-3-карбонитрил (50 мг, 0,36 ммоль), LDA (1,62 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 1,62 ммоль), безв. ТГФ (5,0 мл)		
¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,72 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,41(dd, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS calcd; MC ESI [M+H] ⁺ 395,3, рассч. для [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,1		
А3: 4-амино-2-метил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-он		18 мг (10%); Светло-коричневое твердое вещество 2HCl
Реагенты (общий способ А1): этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (110 мг, 0,36 ммоль), 2-амино-5-метилтиофен-3-карбонитрил (50 мг, 0,36 ммоль), LDA (1,80 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 1,80 ммоль), безв. ТГФ (5,0 мл)		
¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); MS рассч.; MC ESI [M+H] ⁺ 395,3, рассч. для [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,1		
А4: 4-амино-5-(6-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-он		0,51 г (51%); Светло-бежевое твердое вещество; Свободное основание
Реагенты (общий способ А1): LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 14,3 мл, 14,3 ммоль) по каплям добавляли в течение 20 мин к перемешиваемому раствору 2-аминотиофен-3-карбонитрила (0,340 г, 2,73 ммоль), этил-2-(6-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (0,829 г, 2,86 ммоль) в безв. ТГФ (20 мл) при комн. темп. в атмосфере Ar. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до комн. темп., останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH ₄ Cl, концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (MeOH-CH ₂ Cl ₂ 0-7 %). Небольшой образец повторно очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли с TFA (светло-желтое твердое вещество). ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,18 (s, 1H), 7,59 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,36-7,24 (br.s, 1H), 7,20 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 4H); три способные к обмену протона могут быть связаны с двумя очень широкими пиками 13,47-12,46 (brs, 1H) и 9,30-7,67 (brs, 2H), MC ESI [M+H] ⁺ 368,2, рассч. для [C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S+H] ⁺ 368,1.		

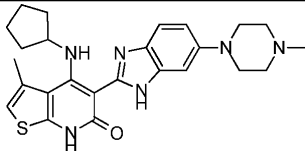
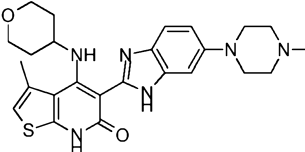
A5: 4-амино-3-метокси-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		55 мг (11%); коричневое твердое вещество; TFA
Реагенты (Общий способ A1): этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (302 мг, 1 ммоль), 2-амино-4-метокситиофен-3-карбонитрил (154 мг, 1 ммоль), LDA (1,0 М в ТГФ/гексане, 5 мл, 5 ммоль), ТГФ (10 мл). ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,70 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); MC ESI [M+H] ⁺ 411,3, рассч. для [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 411,2.		
A6: 4-амино-3-этокси-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		200 мг (61%); темно- коричневое твердое вещество; соль с 2HCl
Реагенты (общий способ A1): 2-амино-4-этокситиофен-3-карбонитрил (111 мг, 0,66 ммоль), этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (200 мг, 0,66 ммоль), LiHMDS (1 М в ТГФ, 2,65 мл, 2,65 ммоль). ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,72 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (s, 1 H), 6,08 (s, 1H), 4,08 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,96 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,68 (d, J=11,8 Гц, 2H), 3,41-3,26 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,42 (t, J=6,8 Гц, 3H); MC ESI [M+H] ⁺ 425,3, рассч. для [C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 425,2.		
A7: 5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		35 мг (43%); коричневое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (Общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,11 г, 0,14 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (0,035 г, 0,35 ммоль), ДХМ (15 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 717,2, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,21.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она (0,10 г, 0,14 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,65 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,19 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,02-3,83 (m, 4H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,29-3,09 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H); MC ESI [M+H] ⁺ 465,3, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A8: 4-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		18 мг (16%); желтое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-		

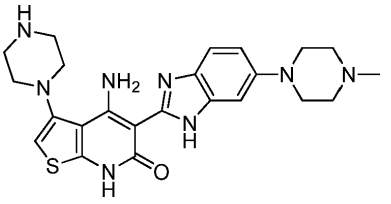
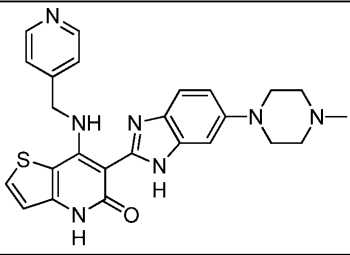
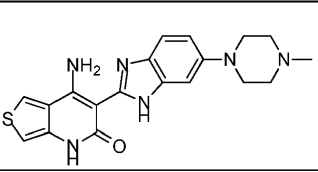
оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,17 г, 0,22 ммоль), соли (1г,3г)-3-аминоциклобутанола и HCl (0,068 г, 0,55 ммоль), ДХМ (10 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 703,2, рассч. для [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Стадия 2: Реагенты (Общий способ D): смесь 4-(((1г,3г)-3-гидроксициклобутил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]-имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-она (0,16 г, 0,22 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,69 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 3H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2 H); MC ESI [M+H] ⁺ 451,3, рассч. для [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		
A9: 4-(((1R*,3R*)-3-гидроксициклопентил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-он		15 мг (11%); желтое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,17 г, 0,22 ммоль), соли (1R*,3R*)-3-аминоциклопентанола и HCl (0,076 г, 0,55 ммоль), ДХМ (10 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 717,2, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,21.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 4-(((1R*,3R*)-3-гидроксициклопентил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]-имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-она (0,16 г, 0,22 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H); MC ESI [M+H] ⁺ 465,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A10: (R)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-он		87 мг (53%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,23 г, 0,30 ммоль), (R)-тетрагидрофуран-3-амин (0,11 г, 0,90 ммоль), ДХМ (12 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 703,2, рассч. для [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (R)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7Н)-она (0,21 г, 0,30 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 5H), 3,65 (br.s, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H); MC ESI [M+H] ⁺ 451,2, рассч. для [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		

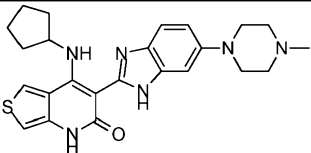
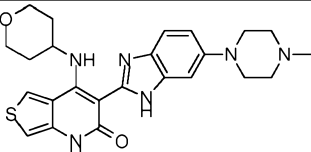
A11: (S)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		61 мг (36%); коричневое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,23 г, 0,30 ммоль), (S)-тетрагидрофуран-3-амин (0,11 г, 0,90 ммоль), ДХМ (12 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 703,2, рассч. для [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (S)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она (0,21 г, 0,30 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 5H), 3,66 (br.сю, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H); МС ESI [M+H] ⁺ 451,2, рассч. для [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,18.		
A12: 4-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		101 мг (60%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,23 г, 0,30 ммоль), соли (1s,3s)-3-аминоциклобутанола и HCl (0,11 г, 0,90 ммоль), ДМФА (8 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 703,1, рассч. для [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,19.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 4-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она (0,21 г, 0,30 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,62 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,97-3,79 (m, 3H), 3,73-3,50 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H); МС ESI [M+H] ⁺ 451,2, рассч. для [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		
A13: 4-(((1R*,3S*)-3-гидроксициклопентил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		96 мг (57%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ила (0,23 г, 0,30 ммоль), соли (1S*,3R*)-3-аминоциклопентанола и HCl (0,12 г, 0,90 ммоль), ДМФА (8 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 717,2, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,21.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 4-(((1R*,3S*)-3-гидроксициклопентил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-		

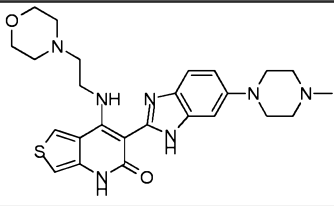
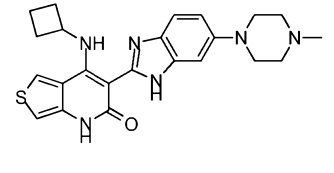
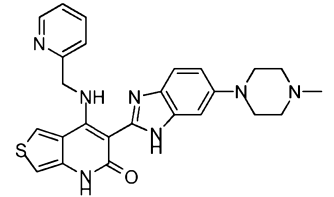
ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она (0,21 г, 0,30 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,09-1,82 (m, 6H); MC ESI [M+H] ⁺ 465,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A14: 4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		126 мг (58%); оранжевое твердое вещество; 2 TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,24 г, 0,31 ммоль), (3R,4R)-трет-бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,93 ммоль), ДМФА (5 мл). MC ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 702,2, рассч. для [C ₃₇ H ₄₄ FN ₇ O ₄ S+H] ⁺ 702,3.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (3R,4R)-трет-бутил-3-фтор-4-((7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,26 г, 0,31 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 1,8, 8,8 Гц, 1H), 5,13-4,87 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,94-3,50 (m, 6H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H); MC ESI [M+H] ⁺ 482,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ FN ₇ OS+H] ⁺ 482,2.		
A15: 4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		134 мг (59%); желтое твердое вещество; 2 TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): Смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,24 г, 0,31 ммоль), трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (0,22 г, 0,93 ммоль), ДМФА (5 мл). MC ESI [M-CF ₃ O ₂ S+H] ⁺ 719,2, рассч. для [C ₃₇ H ₄₃ F ₂ N ₇ O ₄ S] ⁺ 719,31.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь трет-бутил-3,3-дифтор-4-((7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,26 г, 0,31 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 1,8, 9,0 Гц, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 3,96-3,45 (m, 8H), 3,29-3,04 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 1H); MC ESI [M+H] ⁺ 500,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₇ OS+H] ⁺ 500,2.		

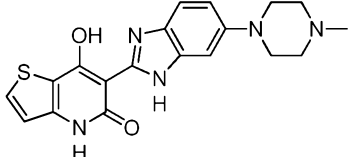
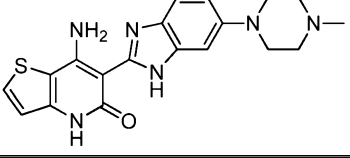
A16: (R)-4-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		40 мг (29%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,30 ммоль), (R)-2-амино-3-метилбутан-1-ол (0,12 г, 1,2 ммоль), ДМФА (7 мл). ESI $[M+H]^+$ 719,2, рассч. для $[C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 719,2		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): (R)-4-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,65 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,21 (br s, 4H), 2,69 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,23 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI $[M+H]^+$ 467,3, рассч. для $[C_{24}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 467,2		
A17: 4-((5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбальдегид		40 мг (27%), Желтое твердое вещество; Свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,30 ммоль), 4-аминопиперидин-1-карбальдегид (0,15 г, 1,2 ммоль), ДМФА (7 мл). ESI $[M+H]^+$ 744,1, рассч. для $[C_{34}H_{36}F_3N_7O_5S_2 + H]^+$ 744,2		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-((7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбальдегид (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,66 (br s, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (br s, 2H), 1,91-1,69 (m, 2H); ESI $[M+H]^+$ 492,2, рассч. для $[C_{25}H_{29}N_7O_2S + H]^+$ 492,2		
A18: 4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		15 мг (8%), желтое твердое вещество; Свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,41 ммоль), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,19 г, 1,6 ммоль), ДМФА (7 мл). ESI $[M+H]^+$ 717,1,		

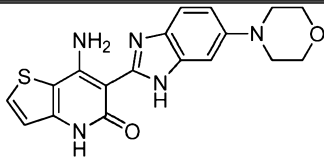
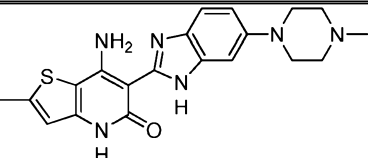
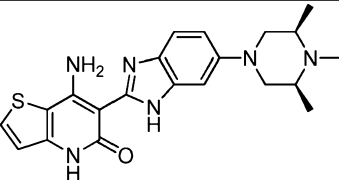
<p>рассч. для $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717,2</p> <p>Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(4-метоксибензил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52-7,43 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H); ESI $[M+H]^+$ 465,2, рассч. для $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465,2</p>		
<p>A19: 4-(циклопентиламино)-3-метил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он</p>		<p>59 мг (36%); Желтое твердое вещество 2HCl</p>
<p>Стадия-01: Реагенты (общий способ C): 7-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротииено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (242 мг, 0,31 ммоль), циклопентиламин (80 мг, 0,93 ммоль), ДМФА (4 мл); MS рассч.; MC ESI $[M+H]^+$ 715,2, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_4S_2+H]^+$ 715,2</p>		
<p>Стадия-02: Реагенты (общий способ D): 4-(циклопентиламино)-7-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он (245 мг), TFA (6 мл), конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 6H), 1,46-1,44 (m, 2H); MC ESI $[M+H]^+$ 463,2, рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6OS+H]^+$ 463,2</p>		
<p>A20: 3-метил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он</p>		<p>60 мг (35%); Желтое твердое вещество 2HCl</p>
<p>Стадия-01: Реагенты (общий способ C): 7-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротииено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (242 мг, 0,31 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-амин (95 мг, 0,93 ммоль), ДМФА (4 мл). MS рассч.; MC ESI $[M+H]^+$ 731,2, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 731,2</p>		
<p>Стадия-02 : Реагенты (общий способ D): 7-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он (250 мг), TFA (4 мл), конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); MC ESI $[M+H]^+$ 479,1, рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6O_2S+H]^+$ 479,2</p>		

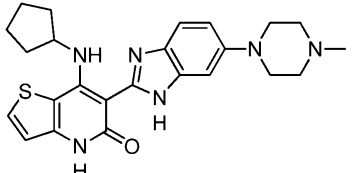
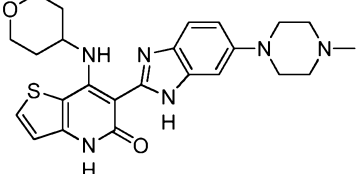
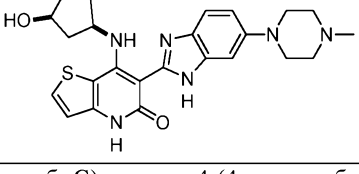
A21: 4-амино-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-(пиперазин-1-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		74 мг (82 %); бежевое твердое вещество; 2TFA
трет-бутил-4-(4-амино-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (77,8 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) подвергали воздействию TFA (2 мл) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали 2,5 ч перед концентрированием при пониженном давлении и очисткой препаративной ВЭЖХ. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,74-3,61 (br m, 2H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 6H), 3,26-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H); MC ESI [M+H] ⁺ 465,4, рассч. для [C ₂₃ H ₂₈ N ₈ OS +H] ⁺ 465,2.		
A22: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((пиридин-4-илметил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		16 мг (9%); желтое твердое вещество; соль с TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-тиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,3 ммоль), пиридин-4-илметанамина (0,09 мл, 0,89 ммоль). MC ESI [M+H] ⁺ 724,2, рассч. для [C ₃₄ H ₃₂ F ₃ N ₇ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 724,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((пиридин-4-илметил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он, TFA (4 мл), конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,77 (d, J=6,8 Гц, 2H), 8,05 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,84 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), MC ESI [M+H] ⁺ 472,3, рассч. для [C ₂₅ H ₂₅ N ₇ OS+H] ⁺ 472,2.		
A23: 4-амино-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		43 мг (18%); Бледно-желтое твердое вещество 2HCl
Реагенты (общий способ A1): этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (160 мг, 0,52 ммоль), 4-аминотиофен-3-карбонитрил (65 мг, 0,52 ммоль),		

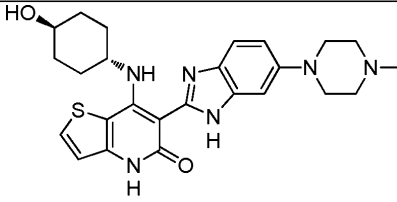
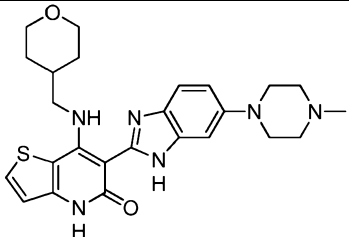
LDA (2,6 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 2,35 ммоль), безв. ТГФ (6,0 мл)		
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,39 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); MC ESI [M+H] ⁺ 381,1, рассч. для [C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS+H] ⁺ 381,1		
A24: 4-(циклопентиламино)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		11 мг (5%); Желтое твердое вещество 2HCl
Стадия-01: Реагенты (общий способ C): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидротиено[3,4-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (223 мг, 0,29 ммоль), циклопентиламин (73 мл, 0,72 ммоль), ДХМ (10 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 701,2, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 701,2		
Стадия-02: Реагенты (общий способ D): 4-(циклопентиламино)-1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он (180 мг, 0,25 ммоль), TFA (7 мл), конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,71-1,69 (m, 6H), 1,38-1,37 (m, 2H), 1H слитый с H ₂ O; MC ESI [M+H] ⁺ 449,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ OS+H] ⁺ 449,2.		
A25: 3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		12 мг (4%); Темно-коричневое твердое вещество 2HCl
Стадия-01: Реагенты (общий способ C): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидротиено[3,4-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (380 мг, 0,49 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-амин (125 мг, 1,23 ммоль), ДХМ (10 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 717,2, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2		
Стадия-02: Реагенты (общий способ D): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он (110 мг, 0,15 ммоль), TFA (4 мл), конц. HCl (0,5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H); MC ESI [M+H] ⁺ 465,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2		

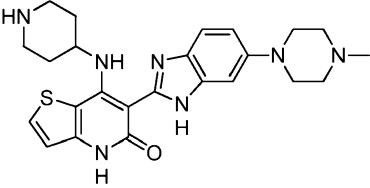
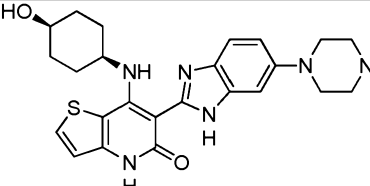
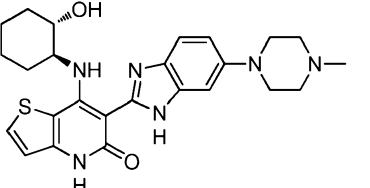
A26: 3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((2-морфолиноэтил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		38 мг (26%); Желтое твердое вещество Свободное основание
Стадия-01: Реагенты (общий способ C): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидротиено[3,4-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (229 мг, 0,30 ммоль), 2-морфолиноэтанамин (97 мг, 0,75 ммоль), ДХМ (6 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 746,2, рассчит. для [C ₃₄ H ₃₈ F ₃ N ₇ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 746,2		
Стадия-02: Реагенты (общий способ D): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((2-морфолиноэтил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он (210 мг, 0,28 ммоль), TFA (4 мл), конц. HCl (0,5 мл). ¹ H ЯМР (Свободное основание, 400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,37 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,05 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,75 (br.s, 4H), 3,21 (br.s, 4H), 2,85 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,68-2,64 (m, 8 H), 2,38 (s, 3H); МС ESI [M+H] ⁺ 494,2, рассчит. для [C ₂₅ H ₃₁ N ₇ O ₂ S+H] ⁺ 494,2		
A27: 4-(циклобутиламино)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		30 мг (20%); Желтое твердое вещество 2HCl
Стадия-01: Реагенты (Общий способ C): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидротиено[3,4-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (229 мг, 0,30 ммоль), циклобутиламин (53 мг, 0,75 ммоль), ДХМ (6 мл) МС ESI [M+H] ⁺ 687,1, рассчит. для [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 687,2		
Стадия-02: Реагенты (общий способ D): 4-(циклобутиламино)-1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он (210 мг, 0,28 ммоль), TFA (4 мл), конц. HCl (0,5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H); МС ESI [M+H] ⁺ 435,2, рассчит. для [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ OS+H] ⁺ 435,1		
A28: 3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		15 мг (13%); Светло-желтое твердое вещество 2HCl
Стадия-01: Реагенты (общий способ C): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидротиено[3,4-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (168 мг, 0,22 ммоль), 2-пиколиламин (60 мг, 0,55 ммоль), ДХМ (4 мл) МС ESI [M+H] ⁺ 724,1, рассчит. для [C ₃₄ H ₃₂ F ₃ N ₇ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 724,2		
Стадия-02: Реагенты (общий способ D): 1-(4-метоксибензил)-3-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он (65 мг, 0,09 ммоль), TFA (3 мл), конц. HCl (0,5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,02 (s, 3H); МС ESI [M+H] ⁺ 472,2, рассчит. для [C ₂₅ H ₂₅ N ₇ OS+H] ⁺ 472,2		

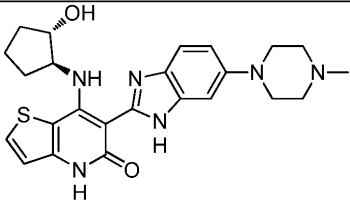
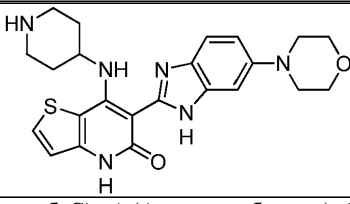
A29: 7-гидрокси-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		6,6 мг (10%); Светло-желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ A1): 1-(4-метоксибензил)-1H-тиено[3,2-d][1,3]оксазин-2,4-дион (0,75 г, 2,6 ммоль), этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (0,79 г, 2,6 ммоль), KHMDS (13 мл, 13 ммоль), ТГФ (30 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 13,64 (br. s, 1H), 12,64 (br.s., 1H), 7,52 (br. s., 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,35 (br. s., 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (br.s., 4H), 2,62 (br. s., 4H), 2,39 (br.s., 3 H); MC ESI [M+H] ⁺ 502,4, рассч. для [C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₃ S+H] ⁺ 502,18.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-гидрокси-4-(4-метоксибензил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (0,090 г, 0,18 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,52-13,14 (m, 2H), 11,25 (s, 1H), 9,79 (br. s, 1H), 7,81 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,64-3,46 (m, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); MC ESI [M+H] ⁺ 382,3, рассч. для [C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ S+H] ⁺ 382,45.		
A30: 7-амино-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		1,5 г (79%) желтое твердое вещество свободное основание
Раствор 3-аминотиофен-2-карбонитрила (951 мг, 7,67 ммоль) и этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (2,316 г, 7,67 ммоль) в безводном ТГФ (55 мл) нагревали до 40 °С на масляной бане и по каплям добавляли LiHMDS (30,7 мл, 1,0 М в ТГФ, 30,7 ммоль) в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до комн. темп. и останавливали реакцию добавлением насыщ. водн. NH ₄ Cl на ледяной бане. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na ₂ SO ₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ и фильтровали. Фильтрационный осадок вновь растирали с MeOH, затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде ярко-желтого твердого вещества (1,495 г, 79%). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,34 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 10,73-10,47 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 1H), 7,00 (d,		

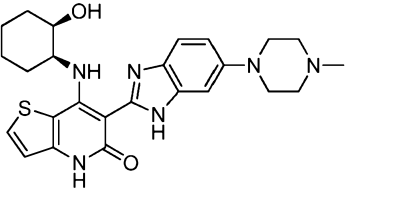
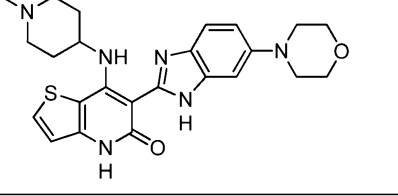
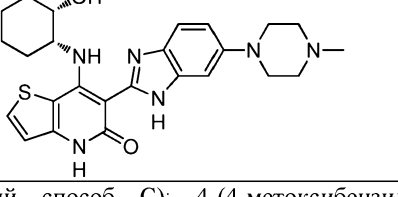
$J=5,3$ Гц, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); MC ESI $[M+H]^+$ 381,5, расщ. для $[C_{19}H_{20}N_6OS+H]^+$ 381,1.		
A31: 7-амино-6-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		16 мг (13 %); белое твердое вещество; HCl
<p>LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 1,7 мл, 1,7 ммоль) по каплям добавляли в течение 10 мин к перемешиваемому раствору 3-аминотиофен-2-карбонитрила (0,425 г, 0,34 ммоль), этил-2-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (0,103 г, 0,36 ммоль) в безв. ТГФ (10 мл) при комн. темп. в атмосфере Ar. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 1 ч и непосредственно очищали флэш-хроматографией (MeOH в CH₂Cl₂ 0-10 %) с последующим проведением препаративной ВЭЖХ. Вещество дополнительно перекристаллизовывали из EtOAc/гексанов и растирали с MeOH. Полученное серое твердое вещество (25 мг) суспендировали в MeOH и обрабатывали HCl (1,0 М в Et₂O, 0,14 мл) при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Свободное основание: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМФА-<i>d</i>₇) δ 11,94 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,78 (d, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,40 (br s, 4H), *три способные к обмену протона, скорее всего, скрыты пиками H₂O и ДМФА-<i>d</i>₇; MC ESI $[M+H]^+$ 368,2, расщ. для $[C_{18}H_{17}N_5O_2S+H]^+$ 368,1.</p>		
A32: 7-амино-2-метил-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		124 мг (44%); коричневое твердое вещество; TFA
<p>Реагенты (общий способ A1): 3-амино-5-метилтиофен-2-карбонитрил (0,080 г, 0,58 ммоль), этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (0,18 г, 0,58 ммоль), LDA (2,6 мл, 2,6 ммоль), ТГФ (5 мл). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,75 (br. s, 1H), 9,84 (br. s., 1H), 7,53 (br.s., 1H), 7,24 (br.s., 1H), 6,98 (br.s., 1H), 6,77 (br. s, 1H), 3,82-3,39 (m, 7H), 3,22 (br. s., 2H), 3,08-2,76 (m, 5H), 2,56 (br.s., 3H); MC ESI $[M+H]^+$ 395,3, расщ. для $[C_{20}H_{22}N_6OS+H]^+$ 395,5.</p>		
A33: 7-амино-6-(6-(3 <i>r</i> ,5 <i>s</i>)- <i>rel</i> -3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		43 мг (18%); желтое твердое вещество; 2HCl
<p>Реагенты (общий способ A1): этил-2-(6-((3<i>r</i>,5<i>s</i>)-<i>rel</i>-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (165 мг, 0,5 ммоль), 3-аминотиофен-2-карбонитрил (124 мг, 1 ммоль), LDA (1,0 М в ТГФ/гексане, 2,5 мл, 2,5 ммоль), ТГФ (8 мл). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,99 (d, <i>J</i>=1,6 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i>=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 7,11 (d, <i>J</i>=5,6 Гц, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,56 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 6H); MC ESI $[M+H]^+$ 409,3, расщ. для $[C_{21}H_{24}N_6OS+H]^+$ 409,17.</p>		

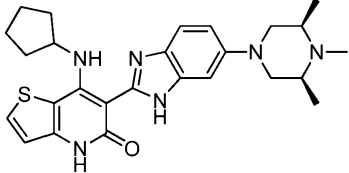
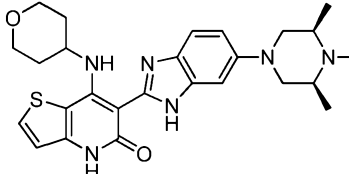
A34: 7-(циклопентиламино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		77 мг (26%); коричневое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротieno[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфоната (0,41 г, 0,54 ммоль), циклопентиламина (0,13 мл, 1,3 ммоль), MeCN (10 мл). MS ESI [M+H] ⁺ 701,3, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 701,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 7-(циклопентиламино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-она (0,38 г, 0,54 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,99 (br.s, 1H), 12,11 (br.s, 1H), 11,87 (s, 1H), 9,65 (br. s, 1H), 8,04 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,61-7,40 (m, 1H), 7,32-7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,88 (d, J=3,5 Гц, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,93-1,67 (m, 6H); MS ESI [M+H] ⁺ 449,3, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ OS+H] ⁺ 449,2.		
A35: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		69 мг (52%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-тиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфоната (0,18 г, 0,23 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-амина (0,058 мл, 0,58 ммоль), MeCN (5 мл). MS ESI [M+H] ⁺ 717,3, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-она (0,17 г, 0,23 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,02 (br.s, 1H), 12,18 (br. s, 1H), 11,92 (s, 1H), 9,63 (br.s, 1H), 8,04 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H), 7,04 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 4,49-4,34 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,57 (d, J=9,0 Гц, 4H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,88 (d, J=3,8 Гц, 3H), 2,13 (d, J=3,3 Гц, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H); MS ESI [M+H] ⁺ 465,3, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A36: 7-(((1R*,3S*)-3-гидроксициклопентил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		33 мг (28%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротieno[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфоната (0,15 г, 0,20 ммоль), (1S*,3R*)-3-аминоциклопентанола (0,070 г, 0,50 ммоль), ДХМ (10 мл). MS ESI		

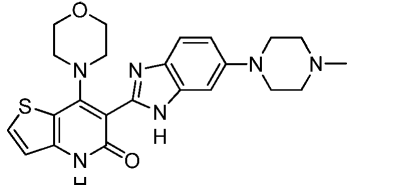
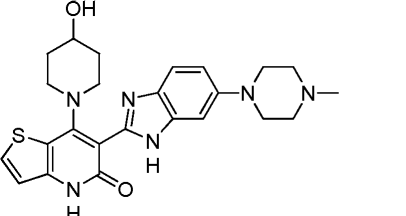
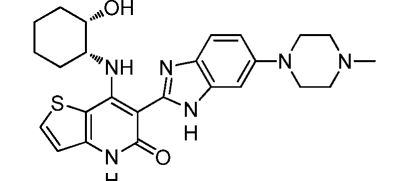
<p>$[M+H]^+$ 717,3, рассч. для $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717,2.</p> <p>Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 7-(((1R*,3S*)-3-гидроксициклопентил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-она (0,14 г, 0,20 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 3H), 2,02-1,88 (m, 1H); MC ESI $[M+H]^+$ 465,2, рассч. для $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465,2.</p>		
<p>A37: 7-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он</p>		<p>10 мг (9%), желтое твердое вещество; свободное основание</p>
<p>Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротieno[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,24 ммоль), транс-4-аминоциклогексанол (0,11 г, 0,96 ммоль), MeCN (10 мл). MC ESI $[M+H]^+$ 731,2, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 731,2.</p>		
<p>Стадия 2: (общий способ D): 7-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,24 ммоль), TFA (7 мл), HCl (1 мл); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,88 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H); MC ESI $[M+H]^+$ 479,2, рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6O_2S+H]^+$ 479,3.</p>		
<p>A38: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он</p>		<p>24 мг (32%) желтое твердое вещество Свободное основание</p>
<p>Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротieno[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,16 ммоль), 4-аминометилтетрагидропиран (0,074 г, 0,64 ммоль), MeCN (10 мл). MC ESI $[M+H]^+$ 731,3, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 731,2.</p>		
<p>Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,16 ммоль), TFA (7 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93-7,83 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H); MC ESI $[M+H]^+$</p>		

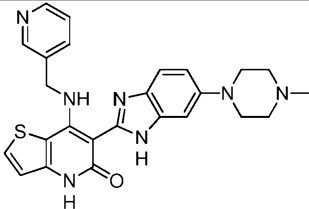
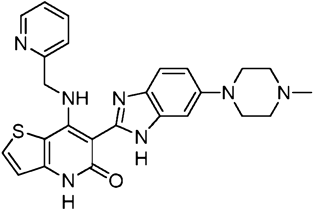
479,3, рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479,2.		
A39: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-(пиперидин-4-иламино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		17 мг (19%) Коричневое твердое вещество Свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20 ммоль), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,16 г, 0,80 ммоль), MeCN (10 мл). MC ESI $[M+H]^+$ 816,2, рассч. для $[C_{38}H_{44}F_3N_7O_6S_2 + H]^+$ 816,2		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): трет-бутил-4-((4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (неочищенный, 0,20 ммоль), TFA (6 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,83 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 6H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), MC ESI $[M+H]^+$ 464,2, рассч. для $[C_{24}H_{29}N_7OS + H]^+$ 464,2.		
A40: 7-(((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		35 мг (30%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,24 ммоль), цис-4-аминоциклогексанол (0,1 г, 0,96 ммоль), MeCN (10 мл). MC ESI $[M+H]^+$ 731,2, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2		
Стадия 2: (общий способ D): 7-(((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,24 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,88-7,82 (m, 1H), 7,56-7,41 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 4H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,13-1,81 (m, 8H); MC ESI $[M+H]^+$ 479,2, рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479,2		
A41: 7-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		16 мг (23%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-		

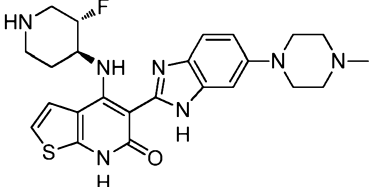
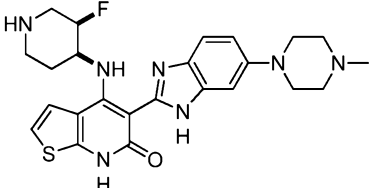
дигидротиено[3,2-б]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20 ммоль), (1S, 2S)-2-аминоциклогексанол (0,091 г, 0,80 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 731,2, рассч. для [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ 731,2		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено-[3,2-б]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,14 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,84 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,81-2,70 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 4H); МС ESI [M+H] ⁺ 479,3, рассч. для [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 479,3		
A42: 7-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-б]пиридин-5(4H)-он		20 мг (13%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-б]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,32 ммоль), (1S,2S)-2-аминоциклопентанол (0,13 г, 1,3 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 717,2, рассч. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ 717,2		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено-[3,2-б]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,32 ммоль), TFA (5 мл), HCl (5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 4H), 2,76-2,64 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H); МС ESI [M+H] ⁺ 465,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 465,2		
A43: 6-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-(пиперидин-4-иламино)тиено[3,2-б]пиридин-5(4H)-он		11 мг (12%), коричневое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-б]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20 ммоль), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,16 г, 0,8 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 803,2, рассч. для [C ₃₇ H ₄₁ F ₃ N ₆ O ₇ S ₂ + H] ⁺ 803,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): трет-бутил-4-((4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-б]пиридин-7-ил)-амино)пиперидин-1-карбоксилат (неочищенный, 0,20 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H); МС ESI [M+H] ⁺ 451,3, рассч. для [C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 451,2.		

A44: 7-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		20 мг (21%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20 ммоль), (1R,2S)-2-аминоциклогексанол (0,091 г, 0,80 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI $[M+H]^+$ 731,2, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,20 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 4H), 2,79-2,64 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,60-1,44 (m, 2H); МС ESI $[M+H]^+$ 479,2, рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6O_2S + H]^+$ 479,2.		
A45: 7-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		33 мг (30%), коричневое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20 ммоль), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,16 г, 0,8 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI $[M+H]^+$ 717,2, рассч. для $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 717,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-7-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(5 и/или 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,24 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91-7,84 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,61-2,43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H); МС ESI $[M+H]^+$ 465,2, рассч. для $[C_{24}H_{28}N_6O_2S + H]^+$ 465,2.		
A46: 7-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		12 мг (4%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20 ммоль), (1S,2R)-2-аминоциклогексанол (0,091 г, 0,80 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI $[M+H]^+$ 731,2, рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-4-(4-		

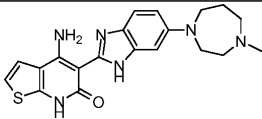
метоксibenзил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,20 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,82 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,22 (br s, 4H), 2,70 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 5H); MC ESI [M+H] ⁺ 479,2, рассч. для [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 479,2		
A47: 7-(циклопентиламино)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		21 мг (18%); коричневое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-5-оксо-6-(1-((трифторметил)сульфонил)-5 и/или 6-(3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,2 ммоль), циклопентиламин (0,1 мл), ДМФА (6 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 729,2, рассч. для [C ₃₅ H ₃₉ F ₃ N ₆ O ₄ S ₂ +H] ⁺ 729,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(циклопентиламино)-4-(4-метоксибензил)-6-(1-((трифторметил)сульфонил)-5 и/или 6-(3s,5r)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,2 ммоль), TFA (6 мл) и конц. HCl (0,5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,94 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 5H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,94-1,70 (m, 6H), 5,10 (d, J=6,0 Гц, 6H); MC ESI [M+H] ⁺ 477,3, рассч. для [C ₂₆ H ₃₂ N ₆ OS+H] ⁺ 477,2.		
A48: 7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-6-(6-(3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		19 мг (16%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-5-оксо-5 и/или 6-(1-((трифторметил)сульфонил)-6-(3r,5s)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,2 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-амин (0,1 мл), ДМФА (6 мл). MC ESI [M+H] ⁺ 745,1, рассч. для [C ₃₅ H ₃₉ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 745,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-5 и/или 6-(1-((трифторметил)сульфонил)-6-(3s,5r)-rel-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,2 ммоль) TFA (6 мл) и конц. HCl (0,5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,95 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,4 Гц, 6H); MC ESI [M+H] ⁺ 493,3, рассч. для [C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 493,2.		

A49: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-морфолинотиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		134 мг (79%); желтое твердое вещество; соль с TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,3 ммоль), морфолин (0,08 мл, 0,897 ммоль). МС ESI $[M+H]^+$ 703,2, расщ. для $[C_{32}H_{33}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 703,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-морфолинотиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,3 ммоль), TFA (5 мл), конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,46 (s, 1H), 9,98 (br. s, 1H), 8,17 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=9,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,92–3,84 (m, 2H), 3,70–3,62 (m, 4H), 3,62–3,57 (m, 2H), 3,35–3,28 (m, 4H), 3,28–3,13 (m, 2H), 3,11–2,99 (m, 2H), 2,89 (s, 3H); МС ESI $[M+H]^+$ 451,3, расщ. для $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451,2.		
A50: 7-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		126 мг (73%); желтое твердое вещество; соль с TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,30 ммоль), пиперидин-4-ол (91 мг, 0,897 ммоль), TFA (4 мл), конц. HCl (1 мл). МС ESI $[M+H]^+$ 717,2, расщ. для $[C_{33}H_{35}F_3N_6O_5S_2+H]^+$ 717,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 7-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,3 ммоль), TFA (5 мл), конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,26 (br.s, 1H), 12,33 (s, 1H), 10,04 (br.s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,36–7,28 (m, 1H), 7,23 (br.s., 1H), 7,06 (s, 1H), 3,98–3,83 (m, 2H), 3,75–3,66 (m, 2H), 3,66–3,39 (m, 3H), 3,25–3,10 (m, 4H), 3,10–2,97 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,86–1,72 (m, 2H), 1,54–1,39 (m, 2H); МС ESI $[M+H]^+$ 465,3, расщ. для $[C_{24}H_{28}N_6O_2S+H]^+$ 465,2.		
A51: 7-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		15 мг (15%), желтое твердое вещество; свободное основание
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,20		

ммоль), (1S,2R)-2-аминоциклогексанол (0,091 г, 0,80 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI $[M+H]^+$ 731,2; рассч. для $[C_{34}H_{37}F_3N_6O_5S_2 + H]^+$ 731,2.		
Стадия 2: Реагенты (Общий способ D): 7-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,20 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл) 1H ЯМР (400 МГц, <i>MeOD-d</i> ₄) δ 7,82 (d, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,22 (br s, 4H), 2,70 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 5H); МС ESI $[M+H]^+$ 479,2; рассч. для $[C_{25}H_{30}N_6O_2S+H]^+$ 479,2.		
A52: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		57 мг (27%); желтое твердое вещество; соль с TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,3 ммоль), пиридин-3-илметанамина (0,09 мл, 0,90 ммоль). МС ESI $[M+H]^+$ 724,2, рассч. для $[C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2+H]^+$ 724,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,3 ммоль), TFA (4 мл), конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, <i>CD</i> ₃ <i>OD</i>) δ 8,92-8,81 (m, 1H), 8,78-8,67 (m, 1H), 8,56-8,45 (m, 1H), 8,00-7,85 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,41-3,22 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); МС ESI $[M+H]^+$ 472,3, рассч. для $[C_{25}H_{25}N_7OS+H]^+$ 472,3.		
A53: 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((пиридин-2-илметил)амино)-тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		100 мг (48%); желтое твердое вещество; соль с TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,3 ммоль), пиридин-2-илметанамина (0,09 мл, 0,897 ммоль). МС ESI $[M+H]^+$ 724,2, рассч. для $[C_{34}H_{32}F_3N_7O_4S_2+H]^+$ 724,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): 4-(4-метоксибензил)-6-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-((пиридин-2-илметил)амино)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он (неочищенный, 0,3 ммоль), TFA (4 мл), конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400 МГц, <i>CD</i> ₃ <i>OD</i>) δ 8,67 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 8,05 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 3H); МС ESI $[M+H]^+$ 472,3, рассч. для $[C_{25}H_{25}N_7OS+H]^+$ 472,2.		

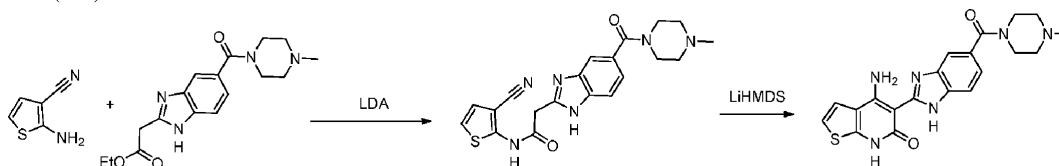
A54: 4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		113 мг (53%); желтое твердое вещество; 2 TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,23 г, 0,30 ммоль), (3S,4S)-трет-бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,90 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 702,2, рассч. для [C ₃₇ H ₄₄ FN ₇ O ₄ S+H] ⁺ 702,32.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (3S,4S)-трет-бутил-3-фтор-4-((7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,23 г, 0,30 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 2H), 4,41 (br.s, 1H), 3,90-3,56 (m, 6H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H); МС ESI [M+H] ⁺ 482,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ FN ₇ OS+H] ⁺ 482,2.		
A55: 4-(((3R*,4S*)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		114 мг (54%); коричневое твердое вещество; 2 TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,23 г, 0,30 ммоль), (3R*,4S*)-трет-бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,90 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI [M-CF ₃ O ₂ S+2H] ⁺ 702,2, рассч. для [C ₃₇ H ₄₄ FN ₇ O ₄ S+H] ⁺ 702,32.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (3R*,4S*)-трет-бутил-3-фтор-4-((7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,23 г, 0,30 ммоль), TFA (7 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=2,1, 8,9 Гц, 1H), 5,19 (d, J=46,7 Гц, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,6 Гц, 3H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,49 (d, J=13,9 Гц, 2 H), 3,41 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,23 (d, J=3,5 Гц, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,42-2,23 (m, 2H); МС ESI [M+H] ⁺ 482,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ FN ₇ OS+H] ⁺ 482,2.		

A56: 4-амино-5-(5-фтор-6-морфолино-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-тиено[2,3b]-пиридин-6(7H)-он		40 мг (16%); Светло-коричневое твердое вещество HCl
Реагенты (общий способ-A1): этил-2-(5-фтор-6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (186 мг, 0,60 ммоль), 2-амино-2-цианотиофен (75 мг, 0,60 ммоль), LDA (3,0 мл, 1 М в ТГФ/гексане, 3,0 ммоль) безв. ТГФ (6,0 мл); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,58 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 4H), 3,30 - 3,27 (m, 4H); МС ESI [M+H] ⁺ 386,2, расщ. для [C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ O ₂ S+H] ⁺ 386,1.		
A57: 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		36 мг (25%), Желтое твердое вещество; Свободное основание
Стадия 1: (Общий способ C) 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)-сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,30 ммоль), (1R,2S)-2-аминоциклогексанол (0,14 г, 1,2 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 731,2, расщ. для [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ расщ. 731,2		
Стадия 2: (Общий способ D) 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл); ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м. д. 7,53 (d, J=5,99 Гц, 1 H), 7,48 (br. s, 1 H), 7,20 (br. s, 1 H), 7,12 (d, J=5,99 Гц, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 1 H), 4,38 - 4,47 (m, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 4 H), 2,65 - 2,75 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,08 - 2,17 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 1,75 - 1,90 (m, 4 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H); МС ESI [M+H] ⁺ 479,2, расщ. для [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 479,2.		
A58: 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		23 мг (17%), желтое твердое вещество; Свободное основание
Стадия 1: (общий способ C) 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)-сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,30 ммоль), (1R,2S)-2-аминоциклопентанол (0,10 г, 1,2 ммоль), ДМФА (7 мл). МС ESI [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ + H] ⁺ расщ. 717,2, найдено 717,2		
Стадия 2: (Общий способ D) 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA (5 мл), HCl (1 мл); ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м. д. 7,55 (d, J=5,99 Гц, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 1 H), 7,12 - 7,25 (m, 1 H), 7,09 (d, J=5,87 Гц, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 1 H), 4,43 - 4,51		

(m, 1 H), 4,32 - 4,39 (m, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 4 H), 2,62 - 2,74 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 1,89 - 2,15 (m, 4 H), 1,69 - 1,81 (m, 1 H); МС ESI [M+H] ⁺ 465,2, рассч. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S + H] ⁺ 465,2		
A59: 4-амино-5-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		28 мг (7%); коричневое твердое вещество; TFA
Реагенты (Общий способ A2): этил-2-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (255 мг, 0,8 ммоль), 2-аминотиофен-3-карбонитрил (100 мг, 0,8 ммоль), LDA (1,0 М в ТГФ/гексане, 4 мл, 4 ммоль), ТГФ (10 мл), 45 °С, 2 ч. Получали 82 мг смеси нециклизованного и циклизованного продукта, которую повторно циклизовали с помощью КОВu ^t (1,0 М в ТГФ, 1,0 мл, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл), комн. темп., 30 мин, затем 35 °С, 1 ч; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6,23 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,00-3,30 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H); МС ESI [M+H] ⁺ 395,5, рассч. для [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS+H] ⁺ 395,2		

Следующие соединения получили согласно общему способу A3.

A60. 4-Амино-5-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]-пиридин-6(7H)-он



Стадия 1. LDA (1,0 М в ТГФ/гексанах, 2,3 мл, 2,3 ммоль) по каплям добавляли в течение 15 мин при комн. темп. к перемешиваемой суспензии этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетата (0,150 г, 0,45 ммоль) и 2-аминотиофен-3-карбонитрила (0,056 г, 0,45 ммоль) в безв. ТГФ (20 мл) в атмосфере Ar. Добавление сначала проводили при комн. темп., а спустя 5 мин - при 35°C. Нагрев продолжали при 35°C в течение 1 ч перед охлаждением реакционной смеси до комн. темп., остановки реакции добавлением водн. NH₄Cl и концентрирования при пониженном давлении. После очистки с помощью ОФ ВЭЖХ получали N-(3-цианотиофен-2-ил)-2-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетамид*ТРА в виде светло-коричневого твердого вещества (82 мг, 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 3,25-3,81 (m, 8H), 2,97 (s, 3H).

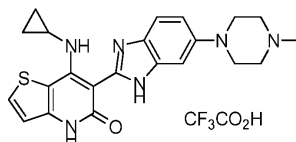
Стадия 2. Продукт предыдущей реакции фильтровали через PoraPak (2 г, используя MeOH, затем 2 М NH₃ в MeOH) и сушили. Раствор вещества (0,055 г, 0,13 ммоль) в безв. ТГФ (12 мл) в атмосфере Ar подвергали воздействию LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 0,7 мл, 0,7 ммоль) в течение 3 мин при комн. темп., перемешивали в течение 10 мин и нагревали при 45°C в течение 95 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп., останавливали реакцию добавлением водн. NH₄Cl, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ. После фильтрации через PoraPak (2 г) и растирания с CH₂Cl₂ получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества 3,6 мг (3%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,58-7,77 (m, 2H), 7,51 (d, J=5,80 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,30, 1,30 Гц, 1H), 7,14 (d, J=5,80 Гц, 1H), 3,53-3,92 (m, 4H), 2,48-2,70 (m, 4H), 2,43 (s, 3H);

МС ESI [M+H]⁺ 409,2, рассч. для [C₂₀H₂₀N₆O₂S+H]⁺ 409,2.

Пример/название согласно ИЮПАК	Структура	Выход; описание; соль
A61: 4-амино-5-(6-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		19 мг (7 %); Оранжево-бежевое твердое вещество; TFA
Реагенты (способ A3): Стадия 1: этил-2-(5-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (0,17 г, 0,53 ммоль), 2-аминотиофен-3-карбонитрил (72 мг, 0,53 ммоль), LDA (1,0 М в ТГФ/гексанах, 1,7 мл, 1,7 ммоль) в безв. ТГФ (12 мл). Стадия 2: LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 1,7 мл, 1,7 ммоль) в безв. ТГФ (20 мл).		
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=5,77 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,12 (d, J=5,77 Гц, 1 H), 3,58 - 3,59 (m, 2 H), 3,43-3,23 (m, 4 H), 3,07 - 3,22 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), MS ESI [M+H] ⁺ 395,1, рассч. для [C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS +H] ⁺ 395,2.		
A62: 4-амино-5-(5-(морфолин-4-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		6.5 мг (2 %); белое твердое вещество; свободное основание
Реагенты (способ A3): Стадия 1: этил-2-(6-(морфолин-4-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (0,22 г, 0,70 ммоль) и 2-аминотиофен-3-карбонитрил (84 мг, 0,70 ммоль), LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 3,5 мл, 3,5 ммоль) в безв. ТГФ (24 мл). Стадия 2: LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 1,2 мл, 1,2 ммоль) в безв. ТГФ (20 мл).		
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,31 (dd, J=8,30, 1,50 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=5,77 Гц, 1 H), 3,58 - 3,88 (m, 8 H), MS ESI [M+H] ⁺ 396,2, рассч. для [C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ S +H] ⁺ 396,1		

A63. 7-(Циклопропиламино)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]-пиридин-5(4H)-он 2,2,2-трифторацетат

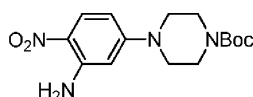


К суспензии 7-гидрокси-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]-пиридин-5(4H)-она (58 мг, 0,152 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл) по каплям добавляли Tl₂O (0,55 мл, 0,916 ммоль) при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи перед добавлением циклопропанамина (100 мг, 1,83 ммоль) по каплям при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи и разбавляли ДХМ с последующей промывкой насыщ. NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток растворяли в MeOH и пропускали через PoraPak с последующим удалением растворителя при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5 мг, выход 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,98 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H);

МС ESI [M+H]⁺ 421,2, рассч. для [C₂₂H₂₄N₆OS+H]⁺ 421,2.

A64. 4-Амино-5-(6-(пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он трет-бутил-4-(3-амино-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



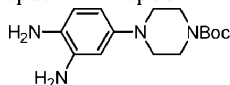
Смесь 5-хлор-2-нитроанилина (2,5 г, 14,48 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (3,24 г, 17,38 ммоль) и K₂CO₃ (4,0 г, 28,96 ммоль) в ДМСО (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 дней. Затем добавляли H₂O (150 мл) при перемешивании, фильтровали с отсасыванием, промывали H₂O и су-

шили с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (26 г, 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J=9,79$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J=9,66, 2,64$ Гц, 1H), 6,21-6,11 (m, 2H), 5,95 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 4H), 1,50 (s, 9H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,2, рассч. для $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$ 323,2.

трет-Бутил-4-(3,4-диаминофенил)пиперазин-1-карбоксилат



К суспензии трет-бутил-4-(3-амино-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата (2,6 г, 8,04 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли 10% Pd/C (130 мг, 5 мас.%). Полученную смесь гидрировали в атмосфере H_2 из баллона в течение ночи. Полученную реакционную смесь фильтровали, концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого твердого вещества (2,29 г, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,66 (d, $J=8,28$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J=8,28, 2,51$ Гц, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,46-3,23 (m, 4H), 3,02-2,95 (m, 4H), 1,49 (s, 9H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,1, рассч. для $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 293,2.

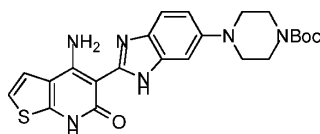
трет-Бутил-4-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(3,4-диаминофенил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,34 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли этил-3-этокси-3-иминопропионата гидрохлорид (190 мг, 0,68 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. После удаления растворителей ее разбавляли ДХМ (10 мл), доводили pH до ≈ 8 добавлением насыщ. NaHCO_3 и разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2 \times 10 мл) и сушили объединенные экстракты над NaSO_4 , затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент: 100% EtOAc, затем MeOH/ДХМ 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого твердого вещества (116 мг, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49-7,40 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,22 (q, $J=7,11$ Гц, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,61 (br. s, 4H), 3,11 (br. s., 4H), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, $J=7,15$ Гц, 3H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,2, рассч. для $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$ 389,2.

трет-Бутил-4-(2-(4-амино-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат

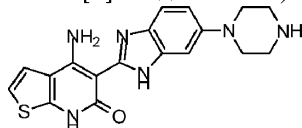


Согласно общему способу А использовали растворы 2-амино-4-этокситиофен-3-карбонитрила (64 мг, 0,52 ммоль), трет-бутил-4-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,52 ммоль), LiHMDS (1 М в ТГФ, 2,0 мл, 2,06 ммоль) для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (88 мг, 35%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,72-12,61 (m, 1H), 12,13-12,02 (m, 1H), 10,72-10,55 (m, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,57 (d, $J=5,62$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 4H), 1,45 1,40 (m, 9H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, рассч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 467,2.

4-Амино-5-(6-(пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он



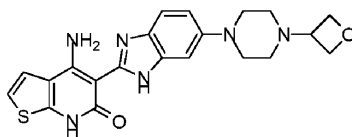
Смесь трет-бутил-4-(2-(4-амино-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (83 мг, 0,178 ммоль) в TFA (1 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, и затем концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и пропускали через PoraPak, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (45 мг, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,65-12,58 (m, 1H), 10,77-10,61 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,59 (d, $J=5,77$ Гц, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 4H);

Сигнал NH_2 не мог быть ясно установлен;

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2, рассч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}+\text{H}]^+$ 367,1.

A65. 4-Амино-5-(6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]-пиридин-6(7H)-он



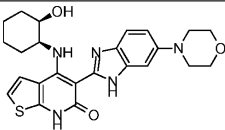
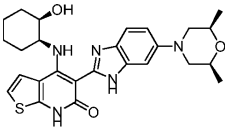
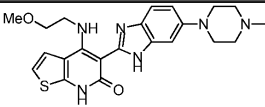
Смесь 4-амино-5-(6-(пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она (45 мг, 0,123 ммоль), оксетан-3-она (8,8 мг, 0,123 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (120 мг, 0,552 ммоль) в DCE (2 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в качестве соли с TFA в виде желтого твердого вещества (50 мг, 76%).

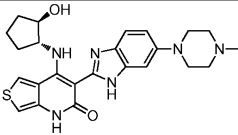
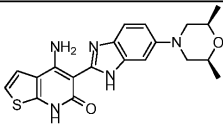
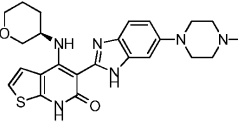
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J=9,03$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=5,77$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=8,91$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J=6,02$ Гц, 1H), 4,98-4,87 (m, 4H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,63-3,40 (m, 8H);

МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,2, рассч. для $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 423,2.

Пример/название согласно ИЮПАК	Структура	Выход; описание; соль
A66: 4-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		35 мг (23%); коричневое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,22 г, 0,29 ммоль), (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола (0,12 г, 1,2 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI $[\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_2\text{S}+2\text{H}]^+$ 585,4, рассч. для $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 585,3.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-7-(4-метоксибензил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-5-ил)-5- и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,28 ммоль), TFA (5 мл) и конц. HCl (1 мл). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ = 7,75 - 7,60 (m, 2 H), 7,41 (br. s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 4,15 - 4,04 (m, 1 H), 4,02 - 3,89 (m, 2 H), 3,73 - 3,61 (m, 2 H), 3,28 - 3,14 (m, 5 H), 3,00 (br. s, 3 H), 1,99 - 1,84 (m, 2 H), 1,76 - 1,46 (m, 3 H), 1,43 - 1,31 (m, 1 H); МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,3, рассч. для $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 465,2.		
A67: 4-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		45 мг (29%); коричневое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,22 г, 0,29 ммоль), (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола (0,12 г, 1,2 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI $[\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_2\text{S}+2\text{H}]^+$ 585,4, рассч. для $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 585,3.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-7-(4-метоксибензил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-5-ил)-5- и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,28 ммоль), TFA (5 мл) и конц. HCl (1 мл). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ = 7,76 - 7,62 (m, 2 H), 7,45 - 7,36 (m, 1 H), 7,35 - 7,26 (m, 1 H), 7,22 - 7,15 (m, 1 H), 4,14 - 4,05 (m, 1 H), 4,02 - 3,89 (m, 2 H), 3,74 - 3,62 (m, 2 H), 3,27 - 3,17 (m, 5 H), 3,00 (br. s, 3 H), 2,00 - 1,83 (m, 2 H), 1,74 - 1,47 (m, 3 H), 1,45 - 1,32 (m, 1 H); МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,3, рассч. для $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 465,2.		
A68: 7-амино-6-(5-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-5(4H)-он		91 мг (32%); коричневое твердое вещество; 2 HCl
Реагенты (общий способ A1): 3-амино-2-цианотиофен (75 мг, 0,6 ммоль), этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (193 мг, 0,6 ммоль), LDA (3 мл, 3 ммоль), ТГФ (8 мл). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,03 (s, 3H); МС ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,2, рассч. для $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{OS}+\text{H}]^+$		

399,4.		
A69: 4-амино-5-(7-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		49 мг (13%); коричневое твердое вещество; 2 HCl
Реагенты (общий способ A1): 2-амино-3-цианотиофен (100 мг, 0,8 ммоль), этил-2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (258 мг, 0,8 ммоль), LDA (4 мл, 4 ммоль), ТГФ (10 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,69-3,36 (m, 4H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,03 (s, 3H); МС ESI [M+H] ⁺ 399,2, рассч. для [C ₁₉ H ₁₉ FN ₆ OS +H] ⁺ 399,4.		
A70: 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		40 мг (22%); желтое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,26 г, 0,34 ммоль), (1R,2S)-2-аминоциклогексан-1-ола (0,1 г, 0,85 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 731,3, рассч. для [C ₃₄ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 731,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-1-(4-метоксибензил)-3-(5- и (6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-она (220 мг, неочищенный), TFA (5 мл) и конц. HCl (2 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,73 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,87-1,57 (m, 5H), 1,35-1,17 (m, 2H); МС ESI [M+H] ⁺ 479,4, рассч. для [C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 479,2.		
A71: (R)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		6 мг (3%); желтое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,19 г, 0,26 ммоль), (R)-3-аминотетрагидрофурана (0,06 г, 0,64 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 703,3, рассч. для [C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 703,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (R)-3-(5- и (6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-она (неочищенный, 165 мг), TFA (4 мл) и конц. HCl (1,5 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J= 9,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J= 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,01 Гц, 1H), 7,00 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,02-3,91 (m,		

3H), 3,85 (dd, $J=9,5, 3,3$ Гц, 1H), 3,78-3,54 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 2H); MC ESI $[M+H]^+$ 451,3, расщ. для $[C_{23}H_{26}N_6O_2S+H]^+$ 451,2.		
A72: 4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-5-(6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		19 мг (7%); коричневое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 4-(4-метоксибензил)-6-(5- и 6-морфолино-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-7-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,51 ммоль), (1R,2S)-2-аминоциклогексанол (0,23 г, 2,1 ммоль), ДМФА (6 мл). MC ESI $[M-CF_3O_2S+2H]^+$ 586,5, расщ. для $[C_{32}H_{35}N_5O_4S+H]^+$ 586,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-7-(4-метоксибензил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-5-ил)-5- и 6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-1-ил трифторметансульфоната (0,38, 0,51 ммоль), TFA (5 мл) и конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ = 7,77 - 7,69 (m, 1 H), 7,64 - 7,57 (m, 1 H), 7,54 - 7,45 (m, 2 H), 7,24 - 7,15 (m, 1 H), 4,09 - 3,96 (m, 5 H), 3,60 - 3,44 (m, 5 H), 1,98 - 1,52 (m, 6 H), 1,48 - 1,22 (m, 2 H); MC ESI $[M+H]^+$ 466,4, расщ. для $[C_{24}H_{27}N_5O_3S+H]^+$ 466,2.		
A73: 5-(6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		8 мг (6%); коричневое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): 5-(5 и 6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-1-((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-7-(4-метоксибензил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (неочищенный, 0,23 ммоль), (1R,2S)-2-аминоциклогексанол (0,26 г, 0,23 ммоль), ДМФА (1 мл). MC ESI $[M+H]^+$ 746,5, расщ. для $[C_{35}H_{38}F_3N_5O_6S_2+H]^+$ 746,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 5-(6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-7-(4-метоксибензил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-она и 5-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)-7-(4-метоксибензил)-6-оксо-6,7-дигидротиено[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил трифторметансульфоната (0,094 г, 0,13 ммоль), TFA (3 мл) и конц. HCl (1 мл). 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,56 - 7,48 (m, 2 H), 7,40 (d, $J=10,0$ Гц, 1 H), 7,20 (d, $J=6,0$ Гц, 1 H), 4,10 - 4,04 (m, 1 H), 4,04 - 3,89 (m, 3 H), 3,67 (d, $J=11,3$ Гц, 2 H), 2,98 - 2,86 (m, 2 H), 2,02 - 1,89 (m, 2 H), 1,86 - 1,68 (m, 3 H), 1,68 - 1,58 (m, 1 H), 1,52 - 1,40 (m, 1 H), 1,39 - 1,33 (m, 1 H), 1,31 (d, $J=6,3$ Гц, 6 H); MC ESI $[M+H]^+$ 494,5, расщ. для $[C_{26}H_{31}N_5O_3S+H]^+$ 494,2.		
A74: 4-((2-метоксиэтил)амино)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		55 мг (33%); темно-желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и 6-(4-		

метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,30 ммоль), 2-метоксиэтанамина (0,10 мл, 1,2 ммоль), ДМФА (4 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 691,4, расщ. для [C ₃₁ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 691,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 2-(7-(4-метоксибензил)-4-((2-метоксиэтил)амино)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-5-ил)-5- и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA (5 мл) и конц. HCl (0.5 мл). ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,62 - 7,56 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,29 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 7,20 (d, J = 6,0 Гц, 1 H), 3,99 - 3,86 (m, 2 H), 3,76 - 3,64 (m, 2 H), 3,58 (d, J = 5,3 Гц, 2 H), 3,42 - 3,34 (m, 7 H), 3,25 - 3,12 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H); МС ESI [M+H] ⁺ 439,5, расщ. для [C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 439,2.		
A75: 4-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-он		22 мг (16%); желтое твердое вещество; 2 HCl
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и/или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (0,19 г, 0,26 ммоль), (1R,2R)-2-аминоциклопентанола (0,06 г, 0,64 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 717,2, расщ. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь 4-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-1-(4-метоксибензил)-3-(5- и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[3,4-b]пиридин-2(1H)-она (неочищенный, 165 мг), TFA (4 мл) и конц. HCl (1 мл). ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,44-1,28 (m, 1H); МС ESI [M+H] ⁺ 465,4, расщ. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		
A76: 4-амино-5-(6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		49 мг (31%); зеленовато-желтое твердое вещество; TFA
Реагенты (общий способ A2): этил-2-(6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетат (0,10 г, 0,32 ммоль), 2-аминотиофен-3-карбонитрил (0,32 г, 0,32 ммоль), LDA (1,0 М в ТГФ/гексане, 1,1 мл, 1,1 ммоль), ТГФ (1 мл), 45 °С, 1,5 ч. Было получено 50 мг смеси нециклизованного и циклизованного продукта, которую повторно циклизовали с помощью KOBu ^t (1,0 М в ТГФ, 1,3 мл, 1,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), 45 °С, 2 ч; ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,69 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,52 (d, J = 6,0 Гц, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,19 (d, J = 5,8 Гц, 1 H), 4,03 - 3,92 (m, 2 H), 3,71 - 3,61 (m, 2 H), 2,92 - 2,77 (m, 2 H), 1,31 (d, J = 6,3 Гц, 6 H); МС ESI [M+H] ⁺ 396,3, расщ. для [C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S+H] ⁺ 396,1.		
A77: (R)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)тиено[2,3-b]пиридин-6(7H)-он		66 мг (38%); желтое твердое вещество; TFA
Стадия 1: Реагенты (общий способ C): смесь 7-(4-метоксибензил)-5-(5 и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-оксо-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,30 ммоль), (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амина (неочищенный в ДХМ, 1,5 ммоль), ДМФА (5 мл). МС ESI [M+H] ⁺ 717,4, расщ. для [C ₃₃ H ₃₅ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂ +H] ⁺ 717,2.		
Стадия 2: Реагенты (общий способ D): смесь (R)-2-(7-(4-метоксибензил)-6-оксо-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6,7-дигидротieno[2,3-b]пиридин-5-ил)-5- и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил трифторметансульфоната (неочищенный, 0,30 ммоль), TFA и конц. HCl. ¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 5,8 Гц, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 6,0 Гц, 1 H), 4,00 - 3,80 (m, 3 H), 3,75 - 3,59 (m, 3 H), 3,53 - 3,41 (m, 2 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 3,29 - 3,11 (m, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,14 - 1,96 (m, 1 H), 1,83 - 1,66 (m, 2 H), 1,42 - 1,25 (m, 1 H); МС ESI [M+H] ⁺ 465,3, расщ. для [C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S+H] ⁺ 465,2.		

Пример В. Оценка ингибирования HPK1.

Активная HPK1 (MAP4K1) была приобретена в виде человеческой HPK1 (ак 1-346), слитой с N-концевой глутатион-S-трансферазой (GST), от компании Invitrogen (№ по каталогу PV6355). Активность HPK1 измеряли с помощью системы детектирования на основе непрямого ELISA (иммуноферментного анализа). GST-HPK1 (0,6 нМ) инкубировали в присутствии 12 мкМ АТФ (аденозинтрифосфата) (Sigma, № по каталогу А7699), 5 мМ MOPS (3-[N-морфолино]пропансульфоновой кислоты) (pH 7,2), 2,5 мМ β-глицеролфосфата, 5 мМ MgCl₂, 0,4 мМ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты), 1 мМ ЭГТК (этиленгликоль-бис-(β-аминоэтилового эфира)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), 0,05 мМ DTT (дитиотреитола), в 96-луночном микротитрационном планшете, предварительно покрытом бычьим основным белком миеллина (MBP) (Millipore, № по каталогу 13-110) в количестве 0,5 мкг/лунку. Реакцию проводили в течение 30 мин, затем 5 раз промывали планшет промывочным буфером (натрий-фосфатный буфер с добавлением 0,2% Твин 20) и инкубировали в течение 30 мин с разбавлением кроличьим поликлональным антителом к фосфотреонину в соотношении 1:3000 (Cell Signaling, № по каталогу 9381). Планшет 5 раз промывали промывочным буфером, инкубировали в течение 30 мин в присутствии козлиных антикроличьих антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (BioRad, № по каталогу 1721019, концентрация 1:3000), промывали еще 5 раз промывочным буфером и инкубировали в присутствии субстрата ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидина) (Sigma, № по каталогу Т0440). Проводили колориметрическую реакцию в течение 5 мин, затем добавляли стоп-раствор (0,5н. H₂SO₄) и проводили количественную оценку детектированием при 450 нм с помощью монохроматического ридера для планшетов (Molecular Devices М5).

Ингибирование соединения определяли или в фиксированной концентрации (10 мкМ), или в виде переменной концентрации ингибитора (обычно от 50 до 0,1 мкМ на кривой титрования "доза-ответ", содержащей 10 точек). Соединения предварительно инкубировали в присутствии фермента в течение 15 мин перед добавлением АТФ и активность по-прежнему количественно оценивали с помощью вышеописанной оценки активности. % ингибирования соединения определяли по следующей формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times (1 - (\text{экспериментальное значение} - \text{фоновое значение}) / (\text{контроль с высокой активностью} - \text{фоновое значение})).$$

Значение IC₅₀ определяли с помощью нелинейной 4-точечной аппроксимации логистической кривой (XLfit4, IDBS) по формуле $(A + (B / (1 + ((x/C)^D))))$, где A = фоновое значение, B = диапазон, C = точка перегиба, D = параметр аппроксимации кривой.

Пример С. Оценка ингибирования Flt3.

Ингибирование соединением Flt3 и LCK определяли с помощью набора для оценки киназной активности Z'-LYTE на основе методики FRET (флуоресцентного резонансного переноса энергии), используя в качестве субстрата тирозин 2 пептид (Invitrogen, № по каталогу PV3191). Оценку активности киназы Flt3 проводили в соответствии с инструкцией, рекомендуемой производителем, при концентрации АТФ 940 мкМ и 1 нМ Flt3 (Invitrogen, № по каталогу PV3182) и 180 мкМ АТФ и 25 нМ LCK (Invitrogen, № по каталогу P3043) для реакции киназы LCK. Значения % ингибирования определяли согласно указаниям производителя и значения IC₅₀ получали с помощью нелинейной 4-точечной аппроксимации логистической кривой (XLfit4, IDBS).

В табл. 1 даны диапазоны значений IC₅₀ для соединений согласно примерам. Диапазоны IC₅₀ указаны как "А," "В" и "С" для значений, меньших или равных 0,05 мкМ; больших 0,05 мкМ и меньших или равных 0,5 мкМ и больших 0,5 мкМ соответственно.

Таблица 1

Данные по ингибированию HPK1, Lck и Flt3

Пример	Диапазон IC ₅₀		
	HPK1	Lck	Flt3
A1	A	B	A
A2	A	B	A
A3	C	-	-
A4	A	B	A
A5	C	C	-
A6	B	-	-
A7	A	B	A
A8	A	B	A
A9	A	A	A
A10	A	B	A
A11	A		
A12	A	-	-
A13	A	B	A
A14	A	A	A
A15	A	A	A
A16	A	-	-
A17	A	A	A
A18	A	B	A
A19	B		
A20	C		
A21	A	C	B
A22	A	B	A
A23	A	A	A
A24	A	A	A
A25	A	-	-
A26	A	-	-
A27	A	A	A
A28	A	-	-
A29	A	B	-
A30	A	A	A
A31	A	B	A
A32	C	A	-
A33	A	B	A
A34	A	A	A
A35	A	A	A
A36	A	A	A
A37	A	A	A
A38	A	A	A
A39	A	A	A
A40	A	A	A
A41	A	A	A
A42	A	A	A
A43	A	B	A
A44	A	A	A
A45	A	A	A
A46	A	B	A

A47	A	-	-
A48	A	A	A
A49	C	-	-
A50	C	C	-
A51	A	-	-
A52	A	A	A
A53	A	A	A
A54	A	B	A
A55	A	B	A
A56	A	-	-
A57	A	B	A
A58	A	B	A
A59	-	-	-
A60	B	B	-
A61	A	B	A
A62	B	-	-
A63	A	-	-
A64	A	B	A
A65	A	B	A
A66	A	A	A
A67	A	B	A
A68	A	A	A
A69	-	B	A
A70	-	A	A
A71	A	A	A
A72	A	C	A
A73	B	-	-
A74	A	-	-
A75	A	-	-
A76	A	-	-
A77	A	-	-

Пример D. Оценки фосфорилирования *in vitro*.

Клетки Jurkat E6.1 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, Виргиния), и их содержали в соответствии с инструкциями поставщика. Клетки трижды промывали и выдерживали в бессывороточной среде RPMI 1640 с добавлением 0,5% эмбриональной телячьей сыворотки в течение 18 ч при 37°C. Клетки, выдержанные в бессывороточной среде, предварительно обрабатывали указанной концентрацией ингибитора в течение 4 ч перед стимуляцией с помощью 10 мкг/мл антитела α -CD3 (BioLegend, Inc., Сан-Диего, Калифорния) в течение 10 мин при 37°C. Клетки однократно промывали в натрий-фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 10 мМ пирогосфата натрия, 10 мМ фторида натрия, 10 мМ ЭДТА и 1 мМ ортованадата натрия. Лизаты белка получали с помощью ледяного лизирующего буфера для радиоиммунопреципитационного анализа (RIPA). Всего 100 мкг клеточного лизата загружали в гели бис-Трис (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния) с маркером, имеющим полный диапазон молекулярной массы, в качестве стандарта размеров, и разделяли с помощью электрофореза SDS-PAGE. Белки переносили на мембрану из PVDF (поливинилиденфторида) (Millipore, Биллерика, Массачусетс), блокировали и исследовали с помощью антител к фосфо-SLP-76 (Ser376) (кроличье поликлональное, № 13177; Cell Signaling Technology Inc., Данверс, Массачусетс), SLP-76 (кроличье поликлональное, № 4958; Cell Signaling Technology Inc., Данверс, Массачусетс), фосфо-ERK (мышинное моноклональное sc-7383; Santa Cruz Biotechnology Inc., Санта-Круз, Калифорния) и ERK1/2 (кроличье поликлональное 06-182; Millipore, Биллерика, Массачусетс). Вторичные антитела разбавляли в соотношении 1 к 15000 и инкубировали в течение 1 ч при комн. темп. Полосы белков визуализировали и количественно оценивали с помощью формирователя сигналов в области ближнего ИК-спектра Odyssey (LI-COR, Линкольн, Небраска).

В табл. 2 перечислены действия соединений согласно примерам настоящего изобретения, направленные против фосфорилирования SLP-76 по серину 376 и фосфорилирования ERK1/2 по T202/Y204 в стимулированных α -CD3 клетках Jurkat E6.1.

Таблица 2

Действия ингибиторов HPK1, направленные против фосфорилирования SLP-76 по серину 376 и ERK1/2 по T202/Y204 в стимулированных α -CD3 клетках Jurkat E6.1

Соединение согласно примеру	Фосфорилирование SLP76 по S376 Начало существенного* ингибирования (мкМ)	Фосфорилирование ERK1/2 по T202/Y204 Начало ингибирования (мкМ)
A1	0,3-1,0	> 3,0
A30	0,3-1,0	> 3,0
A43	0,1-0,3	> 3,0
A18	0,3-1,0	> 3,0
A10	1,0-3,0	> 3,0
A57	0,3-1,0	> 3,0
A23	0,3-1,0	> 3,0
A58	0,1-0,3	> 3,0
A34	1,0-3,0	3,0
A21	>3,0	>3,0
A37	0,1-0,3	1,0-3,0

* >75% ингибирования, при оценке иммуноблот-анализом.

Пример Е. Модель ксенотрансплантата сингенной линии клеток СТ26.

Линия клеток СТ26 WT, представляющая собой линию клеток индуцированной N-нитрозо-N-метилуретаном (NNMU), полученной из мыши, недифференцированной карциномы толстой кишки, была получена из Американской коллекции типовых культур (ATCC CRL-2638, Манассас, Виргиния, Вашингтон, США). Клетки выращивали в среде Мемориального института Розвелл парк, обычно называемой средой RPMI 1640, содержащей 4,5 г/л глюкозы, 0,11 г/л пирувата натрия, 1,5 г/л бикарбоната натрия, L-глутамин и 2,385 г/л HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты), а также 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Самок мышей линии BALB/c возрастом от 6 до 8 недель приобретали в Jackson Laboratories и получали и акклиматизировали в Центре животных ресурсов (Animal Resources Centre) MaRS-TMDT в течение 1 недели перед началом эксперимента. Мышам неограниченно давали стерилизованную в автоклаве воду и корм для лабораторных грызунов (Harlan Teklad LM-485), состоящий из 19% неочищенного белка, 5% неочищенного жира и 5% клетчатки. Мышей держали в клетках-микроизоляторах и поддерживали в среде со световым циклом, состоящим из 12 ч, при 20-22°C и влажности 40-60%. В день имплантации клетки СТ26 отбирали и ресуспендировали в бессывороточной среде RPMI1640 до концентрации 1×10^7 /мл и каждой мыши подкожно вводили инъекцию объемом 0,1 мл, содержащую 1×10^6 клеток СТ26, в задний правый бок. Через 6 дней образовались пальпируемые опухоли со средним объемом ~65 мм³ (рассчитан по формуле: объем опухоли = ширина² × длина/2). В этот момент животных разделяли на пять групп, по восемь животных в каждой группе, так чтобы каждая группа содержала животных, имеющих опухоли со схожим средним размером, и начинали лечение. Для введения пример A1 растворяли в воде до концентрации 7,5 или 15 мг/мл для введения доз величиной 75 и 150 мг/кг соответственно. В качестве положительного контроля и для исследования сочетательной активности примера A1 использовали дозы крысиного антитела IgG2b к PD-1 (BioXcell (Нью-Гэмпшир, США)). Пять групп обрабатывали i) 10 мл/кг воды раз/сутки в течение 21 дня, вводимой через желудочный зонд (п/о), и 150 мкг контрольного крысиного антитела изотипа IgG2b, вводимого с помощью внутрибрюшинной (в/бр) инъекции на 0, 3, 6 и 10 день (контрольная группа); ii) 150 мкг антитела к PD-1, вводимого с помощью внутрибрюшинной (в/бр) инъекции на 0, 3, 6 и 10 день; iii) 75 мг/кг примера A1 раз/сутки в течение 21 дня, вводимого п/о; iv) 150 мг/кг примера A1 раз/сутки в течение 21 дней, вводимого п/о; v) 150 мг/кг примера A1 раз/сутки в течение 21 дней, вводимого п/о, и 150 мкг антитела к PD-1, вводимого с помощью внутрибрюшинной (в/б) инъекции на 0, 3, 6 и 10 день. Токсичность оценивали с помощью измерений массы тела и клинических наблюдений. Измерения опухолей и массы тела проводили три раза в неделю. Процент ингибирования опухоли (TGI) рассчитывали по формуле

$$\% \text{ TGI} = 100 \times [1 - (TV_{\text{конечн., обработанный}} - TV_{\text{исх., необработанный}}) / (TV_{\text{конечн., контрольный}} - TV_{\text{исх., контрольный}})]$$

Ингибирование роста опухоли на 21 день показано на фиг. 2. В ответ на лечение примером A1 наблюдали дозозависимый эффект, где 75 и 150 мг/кг раз/сутки ингибировали рост опухоли на 44 и 64% соответственно. Тогда как антитело к PD-1 по отдельности привело к среднему TGI 34% в комбинации с 150 мг/кг раз/сутки примера A1 TGI повысился до 86%.

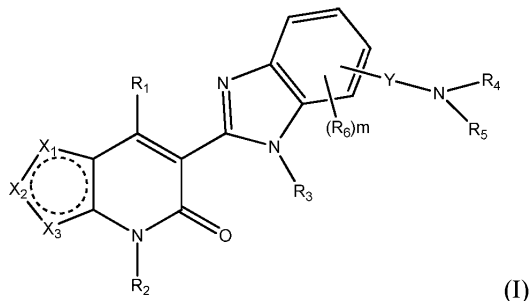
Согласно Протоколам ветеринарного применения (AUP) University Health Network (UHN) мышей, участвующих в исследованиях эффективности, следует умерщвлять, когда объем опухоли превышает 1500 мм³, или если масса тела животного снижается, или если животные демонстрируют клинические симптомы, требующие умерщвления из соображений гуманности. В данном исследовании соединение хорошо переносилось, все животные прибавили в весе в течение исследования, и ни одно животное не было умерщвлено по причине наличия клинических симптомов. Размер опухоли <1500 мм³ на 21 день использовали как пограничное значение для демонстрации выживания. Основываясь на этом пограничном значении, на 21 день ни одно животное не выжило в контрольной группе, 1 из 8 животных (12,5%) выжило в группе антитела к PD-1, 2 из 8 животных (25%) выжило в группе 75 мг/кг/сутки примера A1, 3 из 8 животных (37,5%) выжило в группе 150 мг/кг/сутки примера A1, и 7 из 8 животных (87,5%) выжило в группе 150 мг/кг/сутки примера A1 и антитела к PD-1. Эти результаты демонстрируют, что соединения согласно изобретению, как проиллюстрировано на примере соединения A1, обладают противоопухолевой активностью *in vivo* и могут эффективно комбинироваться с другими способами иммуномодуляции.

Пример F. Модель прогрессирования заболевания EAE.

Мышей линии C57/BL6 получали из Jackson Laboratories. Институциональный комитет по уходу за животными и их использованию University Health Network одобрил все процедуры, проводимые над животными. Мышей подкожно (п/к) иммунизировали пептидом MOG35-55, эмульгированном в полном адьюванте Фрейнда (CFA), с добавлением *Mycobacterium tuberculosis*. На 0 и 2 день после иммунизации мышам внутривентрально (в/б) вводили коклюшный токсин. За клиническими симптомами EAE (экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита) наблюдали ежедневно в соответствии со следующими критериями: 0 - отсутствие заболевания; 1, пониженный тонус хвоста; 2 - слабость или частичный паралич задних конечностей; 3 - полный паралич задних конечностей; 4 - паралич передних и задних конечностей; 5 - смерть или умерщвление по причине предсмертного состояния. Для лечения соединением во время индуцирования EAE мышам перорально (п/о) вводили 50 мг/кг A30 (n=4) или воду (контроль-носитель; n=5) раз в сутки. Данные представляют собой среднее значение \pm SEM (стандартная ошибка среднего). Результаты теста показаны на фиг. 3.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где один из X₁, X₂ и X₃ представляет собой S, каждый из двух остальных независимо представляет собой CR, где R представляет собой -H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или N-пиперазинил, необязательно замещенный -CO₂-(C₁-C₄)алкилом;

Y представляет собой связь или -C(=O)-;

R₁ представляет собой -NR^aR^b или -OR^{a1};

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OH или (C₁-C₆)алкокси; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀)циклоалкил, необязательно замещенный -OH или (C₁-C₆)алкокси; -(CH₂)_n-3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный F, -C(O)H или (C₁-C₆)алкилом; -(CH₂)_n-5-10-членный гетероарил;

R^b в каждом случае независимо представляет собой -H; или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -(C₃-C₁₀)гетероцикл, необязательно замещенный -OH или (C₁-C₆)алкокси;

R^{a1} в каждом случае независимо представляет собой -H или (C₁-C₆)алкил; или

каждый из R₂ и R₃ независимо представляет собой -H;

R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксетан-3-илом или 1-3 группами (C₁-C₆)алкила;

R₆ в каждом случае независимо представляет собой -F или -(C₁-C₆)алкил;

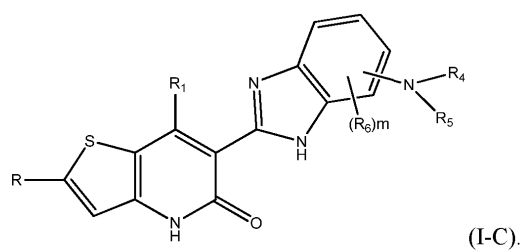
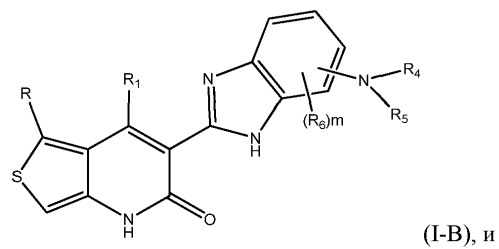
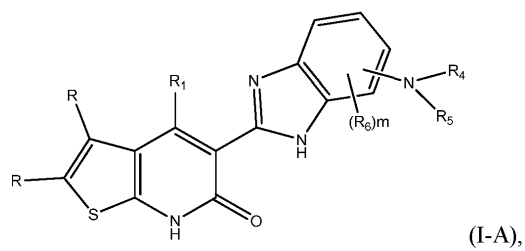
m составляет 0 или 1;

n составляет 0, 1 или 2,

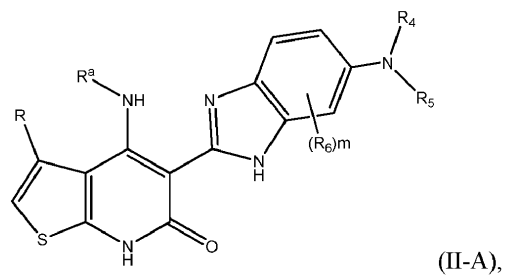
причем гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и гетероарил со-

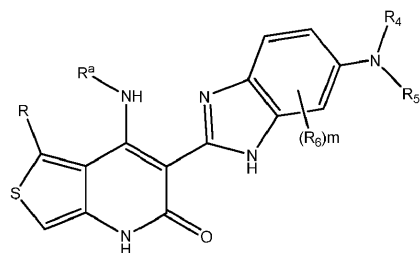
держит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S.

2. Соединение по п.1, где соединение выбрано из:

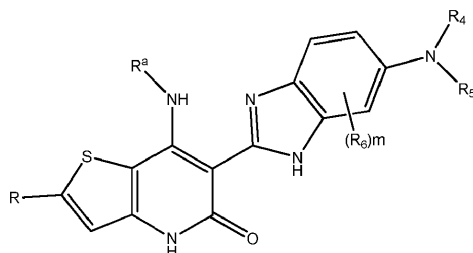


3. Соединение по п.1, где соединение выбрано из:



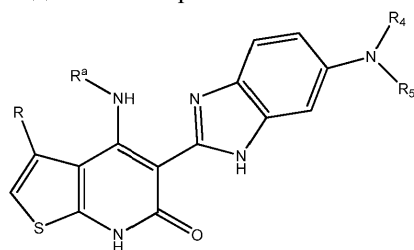


(II-B), и

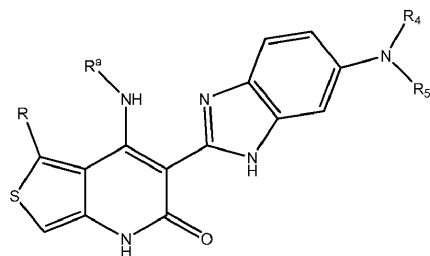


(II-C).

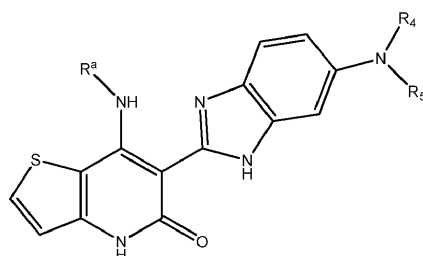
4. Соединение по п.1, где соединение выбрано из:



(III-A),



(III-B), и



(III-C).

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный $-(C_1-C_4)$ алкилом.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный -OH или (C_1-C_6) алкокси, $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкил, необязательно замещенный -OH или (C_1-C_6) алкокси, $-(CH_2)_n$ -4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный F, -C(O)H или (C_1-C_6) алкилом, или $-(CH_2)_n$ -5-10-членный гетероарил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R представляет собой H, $-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси или N-пиперазинил, необязательно замещенный $-CO_2-(C_1-C_4)$ алкилом.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -N-(C_1 - C_4)алкилпиперазинил или морфолинил, где пиперазинил или морфолинил необязательно замещен -(C_1 - C_4)алкилом.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный -OH или (C_1 - C_6)алкокси, -(CH_2) $_n$ -(C_3 - C_6)циклоалкил, необязательно замещенный -OH или (C_1 - C_6)алкокси, -(CH_2) $_n$ -3-6-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный F, -C(O)H или (C_1 - C_6)алкилом, или -(CH_2) $_n$ -5-10-членный гетероарил и n составляет 0 или 1.

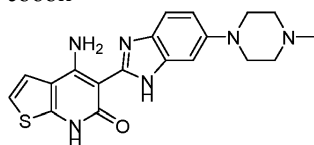
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R представляет собой H, -(C_1 - C_4)алкил, -(C_1 - C_4)алкокси.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R представляет собой H.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -N-метилпиперазинил или морфолинил, оба из которых необязательно замещены одним или двумя метилами.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где R^a в каждом случае независимо представляет собой -H; -CH₂CH₂OMe, -(C_3 - C_6)циклоалкил, необязательно замещенный -OH; -(CH₂) $_n$ -тетрагидро-2H-пиран; морфолинил; пиперидинил, необязательно замещенный -F или метилом; тетрагидрофуран или -CH₂-пиридин и n составляет 0 или 1.

14. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

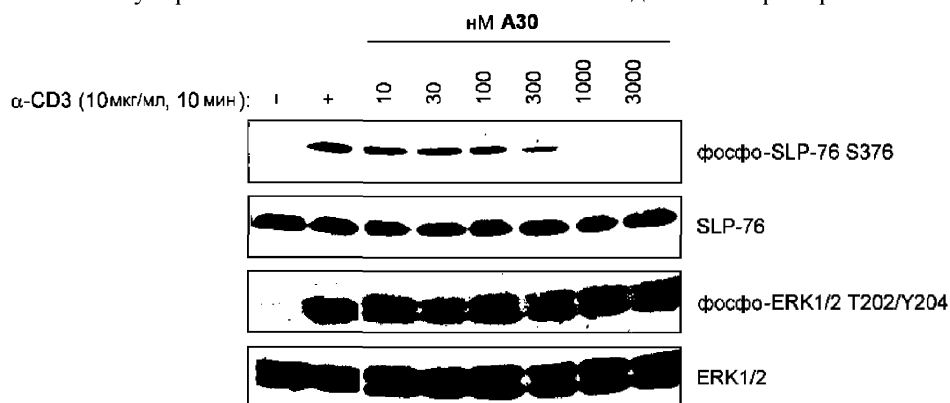
16. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества антитела к PD-1.

18. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

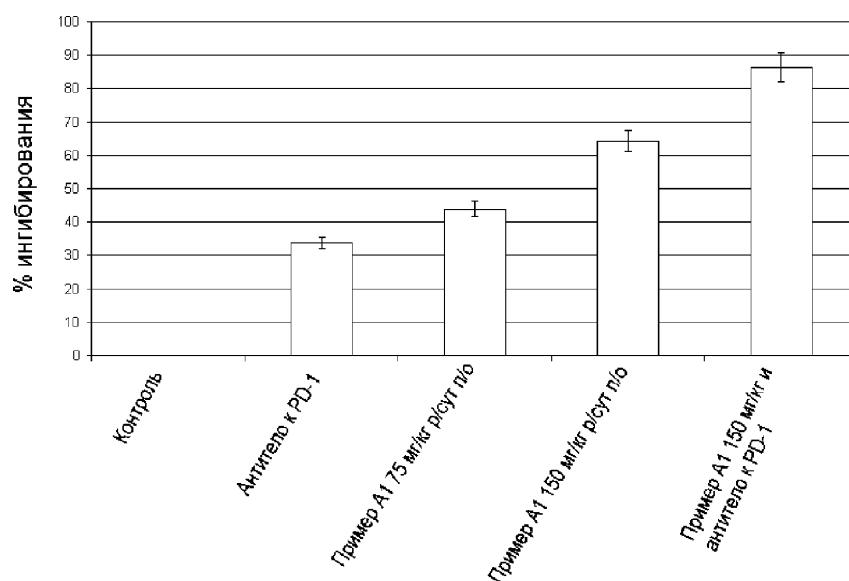
19. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антителом к PD-1 для лечения рака.

Ингибирование фосфорилирования SLP-76 по серину 376 в стимулированных α-CD3 клетках Jurkat E6.1 соединением примера A30



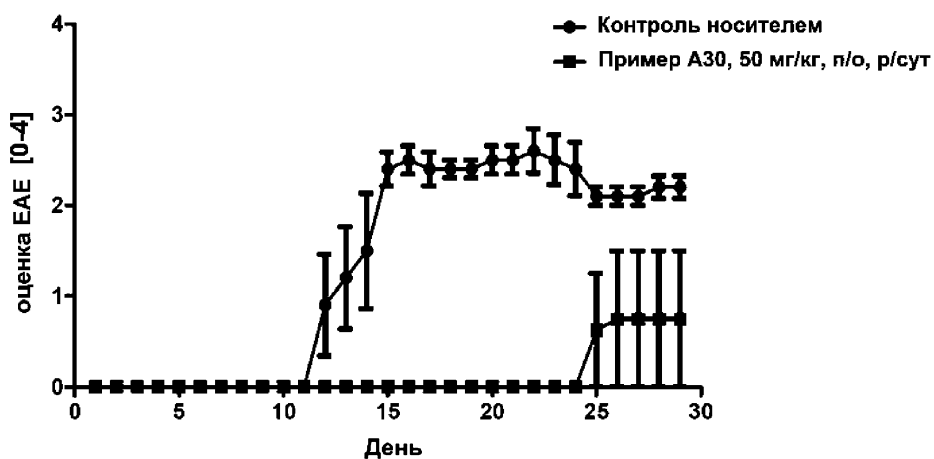
Фиг. 1

Процентное ингибирование роста опухоли после введения А1
по отдельности и в комбинации с антителом к PD-1



Фиг. 2

Действие соединения примера А30 в модели прогрессирования заболевания ЕАЕ



Фиг. 3

