

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036819**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.23

(21) Номер заявки
201791294

(22) Дата подачи заявки
2014.12.11

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) 7-(МОРФОЛИНИЛ)-2-(N-ПИПЕРАЗИНИЛ)МЕТИЛТИЕНО[2,3-с]ПИРИДИНОВЫЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

(43) 2017.11.30

(86) PCT/IN2014/000770

(87) WO 2016/092556 2016.06.16

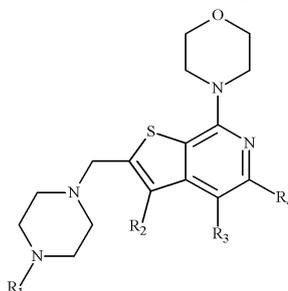
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НАТКО ФАРМА ЛИМИТЕД (IN)

(56) WO-A1-2007122410
US-A1-2012202785
WO-A2-2005110410

(72) Изобретатель:
**Конаканчи Дурга Прасад, Пула
Субба Рао, Пилли Рама Кришна,
Маддула Лакшмана Висва Венката
Паван Кумар, Кондури Сриниваса
Кришна Муртхи, Рави Джанаки
Рама Рао, Вуппалапати Нага
Васанта Сринивасу, Тхоота Сандип
Кумар, Муддасани Пулла Редди,
Адибхатла Кали Сатъя Бхуджанга Рао,
Наннапанени Венкайах Човдари (IN)**

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

(57) Изобретение относится к новому ряду замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинов следующей структуры формулы I:



где R₁, R₂, R₃ и R₄ имеют указанное значение.

B1

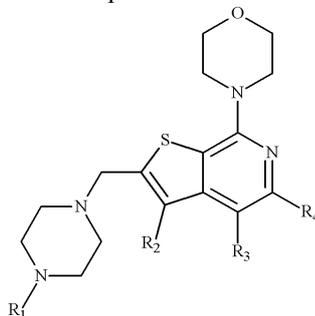
036819

036819

B1

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к ряду новых замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиримидинов, которые являются полезными в лечении различных раковых заболеваний головного мозга, молочной железы, легких, поджелудочной железы, предстательной железы и т.п. Настоящее изобретение обеспечивает ряд новых замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиримидинов формулы I или их фармацевтически приемлемые соли



Формула I

где R₁ может представлять собой -H, -C₁-C₆ алкил, -C₃-C₆ циклоалкил, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, -C₁-C₆ алкил, замещенный группой R₆, -C₃-C₆ циклоалкил, замещенный группой R₆, -арил, арил, замещенный группой R₆, -гетероарильные группы, которые замещены R₆, и т.д.;

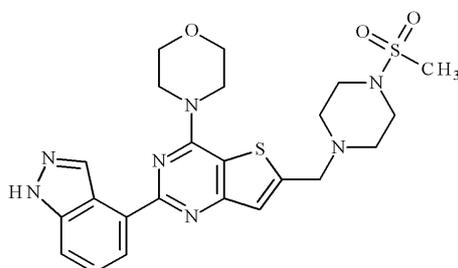
R₂, R₃ и R₄ независимо могут представлять собой -H, -OH, SH, -галоген, -амино, -циано, нитро, -C₁-C₆ алкил, -C₃-C₆ циклоалкил, -арил, группу -низший алкокси, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, -C=C-R₆, -аминокарбонил, замещенный группой R₆, группу -алкиламино, замещенную либо R₆, либо необязательно содержащую -C₃-C₆ циклоалкил, алкиламинокарбонил, -ариламинокарбонил, гетероарил, замещенный гетероарил, необязательно замещенный либо H, amino, aminoалкилом, либо аминокислотой, содержащим C₃-C₆ атомов углерода, конденсированный бициклический или трициклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, таких как N, O, S, замещенную арильную группу, необязательно замещенную гидроксил, гидроксилалкилом, amino, aminoалкилом, aminoкарбонил, алкинил, циано, галогеном, низшим алкокси или арилокси, либо необязательно замещенную группой R₆, и т.д.;

R₅ может представлять собой -H, -алкил, amino, -аминоалкил, -N(alk)₂, -арил, замещенный группой R₆, гетероарил, замещенный группой R₆, -конденсированный гетероарил, замещенный группой R₆, -трифторметил и т.д.;

R₆ может быть выбран из групп -H, гидроксил, галоген, циано, нитро, amino, -C₁-C₆ алкил, -N(alk)₂, -замещенный алкил (CH)₀₋₆, -необязательно замещенный арил, -необязательно замещенный гетероарил, -необязательно замещенный арилалкокси, арил(гидроксил)алкил, -ароматический ациламино, арилсульфониламино, -низший алкоксил арилсульфониламино, гидроксил низший алкоксилстирил, -низший алкоксил арилокси, необязательно замещенный арилалкинил, -гетероарилалкинил, гетероарилалкинил, -ароматический ацилалкинил, -необязательно N-замещенный amino низший алкил, -ариламино, -арилалкиламино и т.д.

Предпосылки создания изобретения

Заявка PCT WO 2007/122410 описывает некоторые тиено[2,3-с]пиримидиновые соединения, работающие через Р13 киназный механизм и полезные в лечении различных пролиферативных расстройств головного мозга, молочной железы, легких и т.д. Структура ведущего соединения GDC-0941, известного в настоящее время как Пиктилисиб, представлена ниже



Пиктилисиб

Некоторые тиено[2,3-с]пиримидины в качестве Р13 киназ.

WO 2009071901 A1 описывает класс конденсированных трициклических триазольных и тиофеновых производных в качестве ингибиторов Р13 киназы, которые являются полезными в лечении воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, нейрогенеративных, метаболических, онкологических, ноцицептивных или офтальмологических расстройств.

Патентная заявка США № 20090247567 A1 описывает некоторые тиено[2,3-с]пиримидины, конденсированный бензопиран и конденсированный бензоксипен в качестве ингибиторов Р13 киназы.

US 8653089 описывает получение гетероциклических соединений в качестве селективных ингибиторов p110δ изоформ PI3 киназы для лечения воспаления, иммунных заболеваний и некоторых форм раковых заболеваний.

Тиено[2,3-с]пиридины для других применений.

US 3579526 А описывает ряд тиенопиридиновых соединений в качестве полезных промежуточных соединений для получения красителей, в качестве инсектицидов, гербицидов, пестицидов и присадок к смазывающим маслам.

GB 2010249 А описывает некоторые тиено[2,3-с]-[3,2-с]пиридины и их терапевтические применения в качестве ингибиторов воспаления.

GB 2031428 А описывает новые тиено[2,3-с]пиридиновые производные и их терапевтические применения в качестве противовоспалительных соединений.

EP 0292051 А2 описывает получение 2-[(тиенопиридинилметил)тио]бензимидазолов в качестве противозвонных средств. Эти бензимидазолные и тиенопиридиновые производные являются отличными противозвонными средствами.

WO 2000075145 А1 и US 6232320 описывают получение тиенопиридинов и тиенопиримидинов в качестве ингибирующих клеточную адгезию противовоспалительных соединений.

WO 2005110410 А2 описывает получение конденсированных гетероциклических соединений в качестве ингибиторов киназ. Это изобретение обеспечивает соединения или фармацевтически приемлемые соли в качестве ингибиторов киназ, в частности СOT или МК2 киназ.

Настоящее изобретение

Основной целью настоящего изобретения является обеспечение ряда новых замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинов общей формулы I, определенной выше, или их фармацевтически приемлемых солей.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение ряда новых замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинов общей формулы I, определенной выше, и их фармацевтически приемлемых солей, которые являются сильными и селективными ингибиторами PI3 киназы и поэтому являются полезными в лечении и профилактике различных болезней человека, таких как рак.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение ряда новых замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинов общей формулы I, определенной выше, и их фармацевтически приемлемых солей, обладающих отличной *in vivo* активностью против солидных опухолей, таких как опухоли легких, поджелудочной железы и т.д.

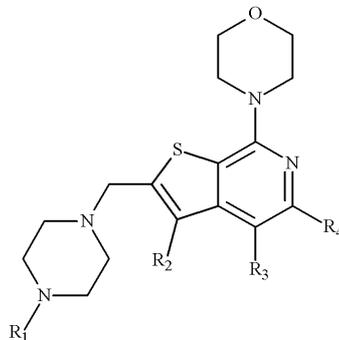
Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа для получения ряда новых замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинов общей формулы I, определенной выше, и их фармацевтически приемлемых солей.

Подробное описание изобретения

Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются сильными и селективными ингибиторами PI3 киназы, и поэтому являются полезными в лечении и профилактике различных заболеваний человека, таких как рак.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям, которые можно получить любым способом, известным как подходящий для химически родственных соединений.

Изобретение относится к новым замещенным 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинам формулы I



(I)

где R₁ может представлять собой -H, -C₁-C₆ алкил, -C₃-C₆ циклоалкил, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, -C₁-C₆ алкил, замещенный группой R₆, -C₃-C₆ циклоалкил, замещенный группой R₆, -арил, арил, замещенный группой R₆, -гетероарильные группы, которые замещены R₆, и т.д.;

R₂, R₃ и R₄ независимо могут представлять собой -H, -OH, -SH, -галоген, -амино, -циано, нитро, -C₁-

C_6 алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил, -арил, группу -низший алкокси, $-C(O)R_5$, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)_2R_5$, $-C=C-R_6$, -аминокарбонил, замещенный группой R_6 , группу -алкиламино, замещенную либо R_6 , либо необязательно содержащую $-C_3-C_6$ циклоалкил, алкиламинокарбонил, -ариламинокарбонил, гетероарил, замещенный гетероарил, необязательно замещенный либо H, amino, аминоалкилом, либо аминокциклоалкилом, содержащим C_3-C_6 атомов углерода, конденсированный бициклический или трициклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, таких как N, O, S, замещенную арильную группу, необязательно замещенную гидроксильной, гидроксилалкилом, amino, аминоалкилом, аминокциклоалкилом, алкинил, циано, галогеном, низшим алкокси или арилокси, либо необязательно замещенную группой R_6 , и т.д.;

R_5 может представлять собой -H, -алкил, amino, -аминоалкил, $-N(alk)_2$, -арил, замещенный группой R_6 , гетероарил, замещенный группой R_6 , -конденсированный гетероарил, замещенный группой R_6 , -трифторметил и т.д.;

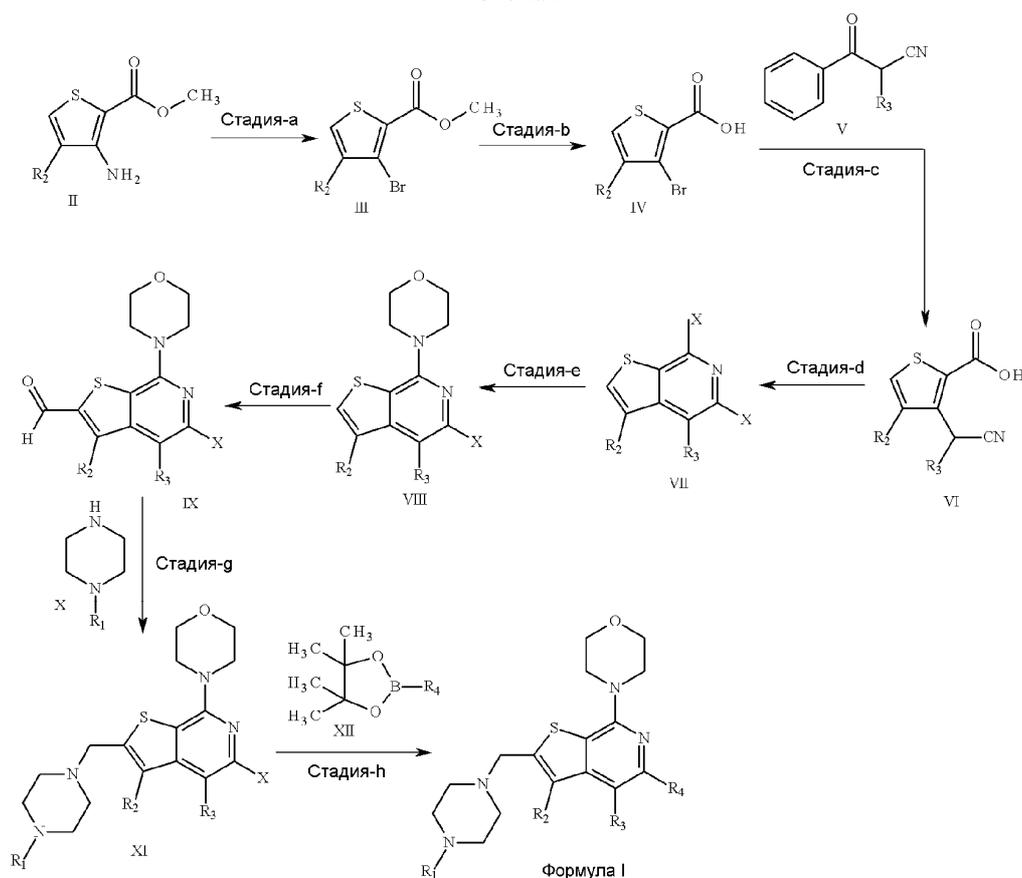
R_6 может быть выбран из групп -H, гидроксильной, галоген, циано, нитро, amino, $-C_1-C_6$ алкил, $-N(alk)_2$, -замещенный алкил $(CH)_{0-6}$, -необязательно замещенный арил, -необязательно замещенный гетероарил, -необязательно замещенный арилалкилокси, арил(гидроксил)алкил, -ароматический ациламино, арилсульфониламино, -низший алкокси арилсульфониламино, гидроксил низший алкоксилстирил, -низший алкоксил арилокси, необязательно замещенный арилалкинил, -гетероарилалкинил, гетероарилалкинил, -ароматический ацилалкинил, -необязательно N-замещенный amino низший алкил, -ариламино, -арилалкиламино и т.д.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно получить любым способом, известным как подходящий для химически родственных соединений.

Как правило, активные соединения можно получить из подходящих замещенных 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридиновых соединений, образованных из предшественников, представляющих собой замещенные тиено[2,3-с]пиридиновые производные.

Активные соединения по настоящему изобретению можно получить в соответствии со следующей схемой синтеза I.

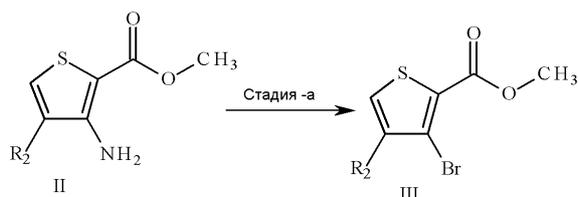
Схема I



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 имеют значения, определенные выше.

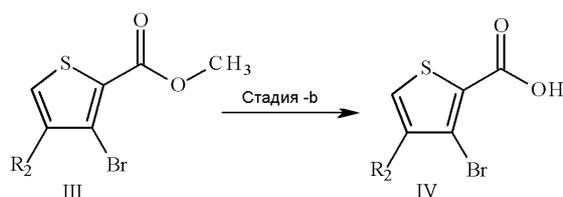
Различные соединения формулы I получают следующими способами:

а) получение формулы III



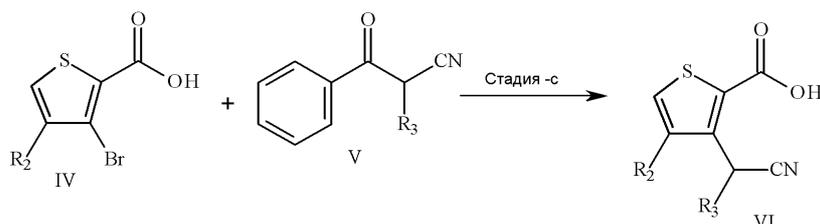
Соединение II обрабатывали раствором нитрита натрия в присутствии бромистоводородной кислоты и диазотированный раствор медленно добавляли к бромиду меди(I) с получением формулы III, где R_2 имеет значение, определенное выше. Галогенирующий агент может представлять собой водный раствор бромистоводородной кислоты, бромистоводородную кислоту в уксусной кислоте, хлористоводородную кислоту. Реакцию можно осуществлять либо без какого-либо растворителя, либо с использованием бромистоводородной кислоты, деминерализованной воды и т.д. Температуру реакции поддерживали в пределах от -5 до 110°C , предпочтительно до температуры кипения галогенирующего реагента;

b) получение формулы IV



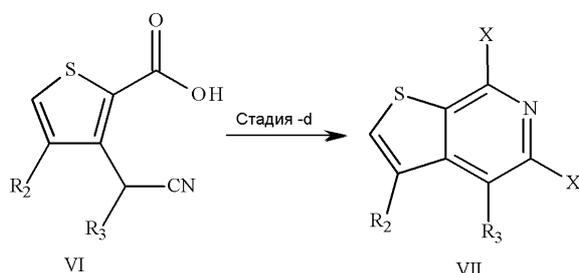
Сложноэфирную группу соединений формулы III гидролизуют до карбоновых кислотных производных соединений формулы IV. Соединения формулы III обрабатывали раствором гидроксида натрия в присутствии тетрагидрофурана, метанола и воды. В завершение, подкисляли хлористоводородной кислотой с получением формулы IV (где R_2 имеет значение, определенное выше). Температуру реакции поддерживали в пределах от 5 до 110°C , предпочтительно от 25 до 35°C ;

c) Получение формулы VI



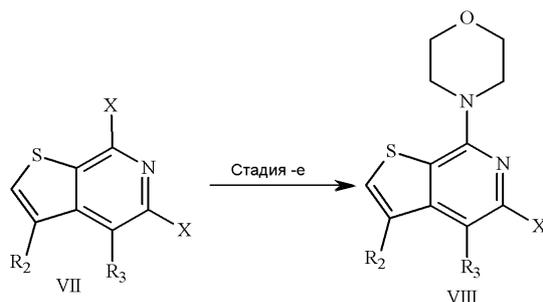
С использованием агентов цианирования, таких как замещенный бензоилацетонитрил, в присутствии алкоксида натрия и низшего спирта в качестве растворителя или в присутствии воды, хлористоводородной кислоты и т.д. соединения формулы IV преобразовывали в цианометил-производные тиофена формулы VI (где R_2 имеет значение, определенное выше). Температуру реакции поддерживали в пределах от 5 до 110°C , предпочтительно до температуры кипения растворителя;

d) получение формулы VII



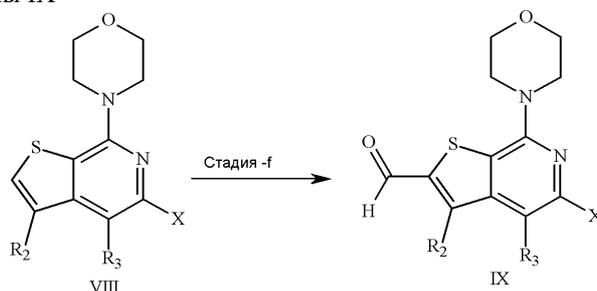
Соединения формулы VI обрабатывали тригалогенидом фосфора с каталитическим количеством диметилформаида, без растворителей или в присутствии растворителей, таких как галогенированный арил или алканы, с получением соединений формулы VII (где R_2 , R_3 и X имеют значения, определенные выше). Температуру реакции поддерживали в пределах от 25 до 180°C , предпочтительно от 120 до 125°C ;

е) получение формулы VIII



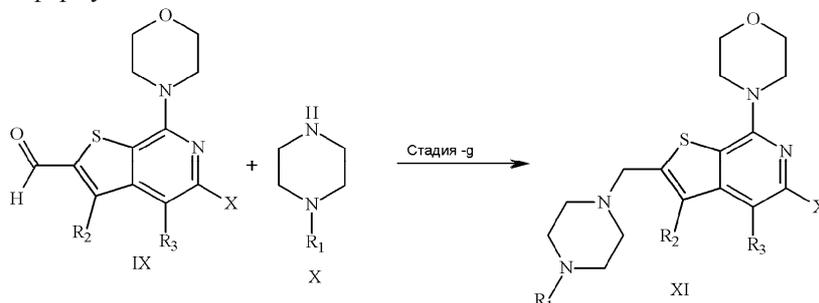
Соединения формулы VII обрабатывали морфолином и этанолом с получением соединений формулы VIII (где R_2 , R_3 и X имеют значения, определенные выше). Температуру поддерживали в пределах от 25 до 140°C, предпочтительно от 105 до 110°C;

ф) получение формулы IX



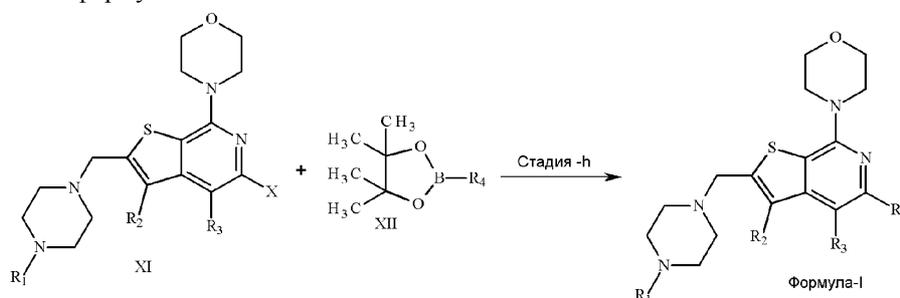
Соединения формулы VIII обрабатывали n-бутиллитием в гексане и диметилформамиде с получением соединений формулы IX (где R_2 , R_3 и X имеют значения, определенные выше). Температуру реакции поддерживали в пределах от -80 до 0°C, предпочтительно от -60 до -70°C;

г) получение формулы XI



Соединения формулы IX обрабатывали соединением формулы X и триметилортоформиатом, триацетоксиборгидридом натрия с получением соединений формулы XI (где R_1 , R_2 , R_3 и X имеют значения, определенные выше). Температуру реакции поддерживали в пределах от 0 до 110°C, предпочтительно от 25 до 35°C;

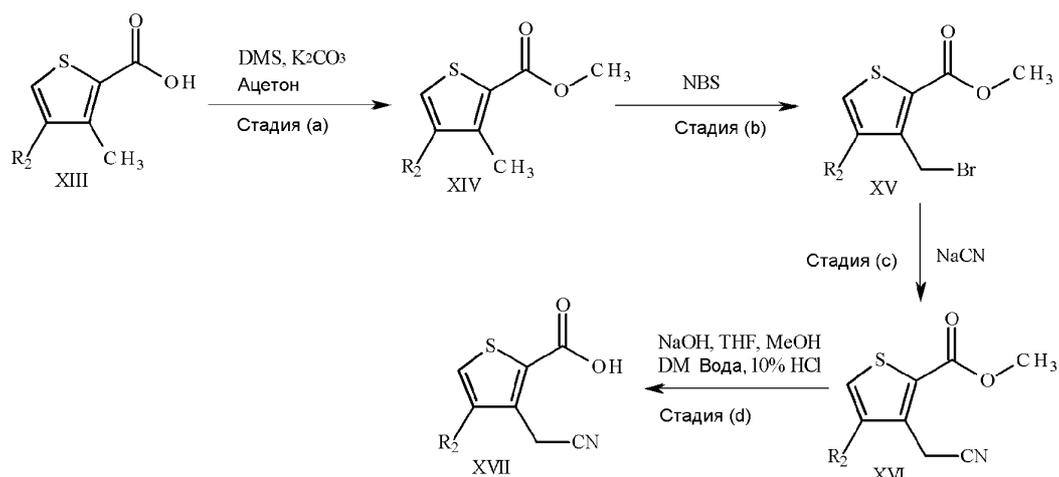
h) получение формулы I



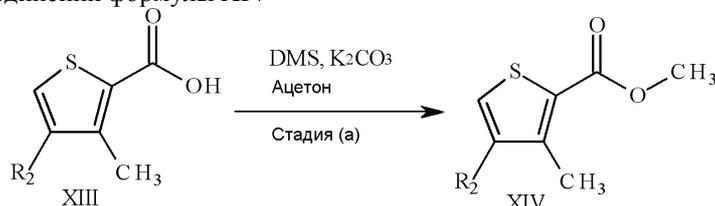
Соединения формулы XI обрабатывали соединениями формулы XII сложными эфирами борновых кислот или борновыми кислотами в присутствии бис-трифенилфосфин(II) дихлорида, водного раствора карбоната натрия и толуола и этанола, с получением соединений формулы I (где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 имеют значения, определенные выше). Температуру реакции поддерживали в пределах от 0 до 160°C, предпочтительно от 115 до 120°C.

Альтернативно, соединения формулы XVII можно получить в соответствии со следующей схемой II.

Схема II

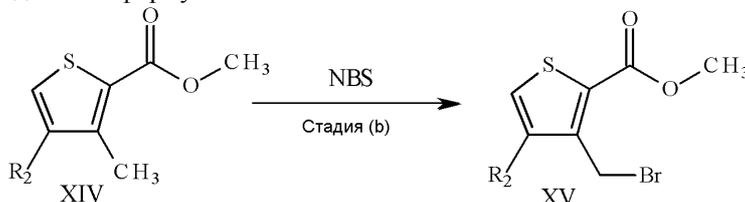


i) получение соединений формулы XIV



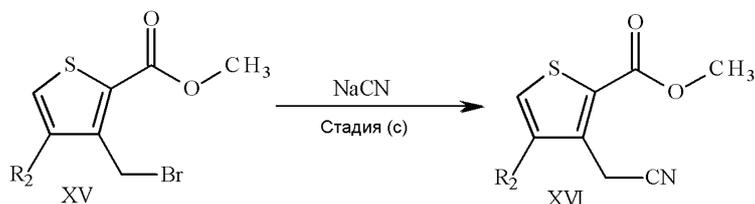
Замещенные 3-метил-2-тиофенкарбоновые кислоты (формулы XIII) обрабатывали диметилсульфатом и карбонатом калия в ацетоновом растворителе с получением соединений формулы XIV. Температуру реакции поддерживали в пределах от 15 до 55°C, предпочтительно от 25 до 30°C;

j) получение соединений формулы XV



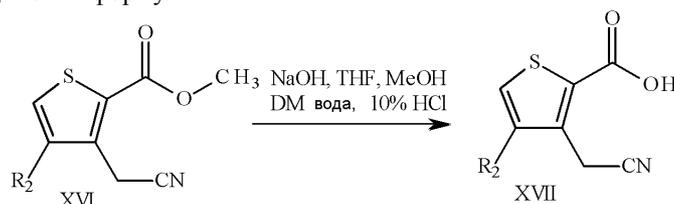
Соединения формулы XIV обрабатывали N-бромсукцинимидом и бензоилпероксидом в растворителе, представляющем собой тетрахлорид углерода, с получением соединений формулы XV. Температуру реакции поддерживали в пределах от 25 до 110°C, предпочтительно от 40 до 80°C, более предпочтительно от 75 до 80°C;

k) получение соединений формулы XVI



Соединения формулы XV обрабатывали цианидом натрия в воде с получением соединений формулы XVI. Температуру реакции поддерживали в пределах от 25 до 90°C, предпочтительно от 50 до 55°C;

l) получение соединений формулы XVII



Соединения формулы XVI обрабатывали раствором гидроксида натрия в присутствии тетрагидрофурана и метанола и в конце подкисляли раствором хлористоводородной кислоты с получением формулы XVII. Температуру реакции поддерживали в пределах от 25 до 60°C, предпочтительно от 25 до 30°C.

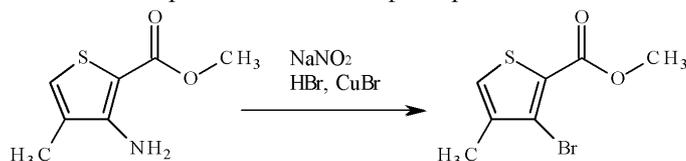
Изобретение особым образом относится к синтезированным новым конденсированным пиридиновым производным в качестве противораковых лекарственных средств.

S. №	Соединение №	Структура	Химическое название
1.	Соединение -1		5-[3-метил-2-[(4-метилметилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин
2.	Соединение -2		5-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин
3.	Соединение -3		4-[5-(1H-индазол-4-ил)-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин
4.	Соединение -4		[3-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]фенил]метанол
5.	Соединение -5		3-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]анилин
6.	Соединение -6		4-[5-(1H-индазол-4-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин

7.	Соединение -7		[3-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]фенил]метанол
8.	Соединение -8		3-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]анилин
9.	Соединение -9		5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитро-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин
10.	Соединение -10		5-(2-амино-пиримидин-5-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-4-амин
11.	Соединение -11		5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитро-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамин
12.	Соединение -12		5-[4-амино-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамин

Детали изобретения описаны в примерах, представленных ниже, которые представлены только для иллюстрации, поэтому эти примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение метил 3-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксилата



К перемешиваемому раствору 50 г (0,292 моль) метил 3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилата в 110 мл бромистоводородной кислоты добавляли по каплям 21,17 г (0,306 моль) нитрита натрия в 50 мл воды, поддерживая при этом температуру реакционной смеси при 0-5°C путем охлаждения на бане с ледяной

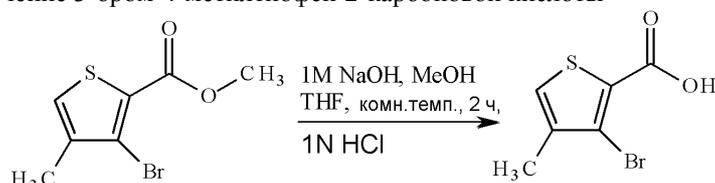
водой. Когда добавление было завершено, раствор перемешивали при 0-5°C в течение 60 мин. Диазотированный раствор добавляли по каплям к раствору 44,0 г (0,306 моль) бромида меди(I) в 130 мл бромистоводородной кислоты, поддерживая при этом температуру реакционной смеси при 0-5°C путем охлаждения на бане с ледяной водой. Когда добавление было завершено, раствор перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин и затем реакционную смесь нагревали на бане с постоянной температурой при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи 600 мл воды, поддерживая при этом при 25-30°C путем охлаждения, и экстрагировали двумя 400 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли, промывали два раза 400 мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением метил 3-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксилата, 65,5 г (95,3%) в виде желтого твердого вещества, температура плавления 73-76,5°C, чистота по данным ВЭЖХ 86%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -значение (м.д.): 2,21 (д, CH₃, 3H), 3,82 (с, O-CH₃, 3H), 7,759-7,761 (д, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -значение (м.д.): 15,80 (1C), 52,13 (1C), 119,21 (1C), 126,37 (1C), 128,38 (1C), 138,98 (1C), 160,38 (1C).

Масса: 237,0 [M+2], 235,0 [M].

Пример 2. Получение 3-бром-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты



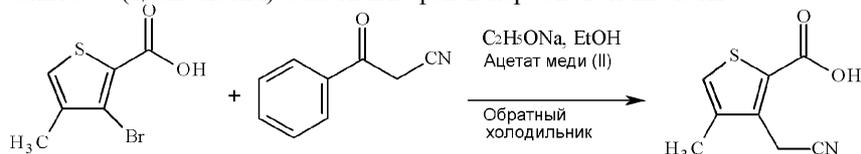
Метил 3-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксилат (64,0 г, 0,272 моль) растворяли в смеси метанола (288 мл) и тетрагидрофурана (288 мл) и добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (420 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и подкисляли 1N раствором хлористоводородной кислоты с получением 35,5 г (59,0%) 3-бром-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества, температура плавления 227-229°C, чистота по данным ВЭЖХ 97,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -значение (м.д.): 2,21 (д, CH₃, 3H), 7,692-7,794 (д, 1H), 13,30 (с, OH, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -значение (м.д.): 15,98 (1C), 118,45 (1C), 127,70 (1C), 128,24 (1C), 138,96 (1C), 161,54 (1C).

Масса: 221,0 [M].

Пример 3. Синтез 3-(цианометил)-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты



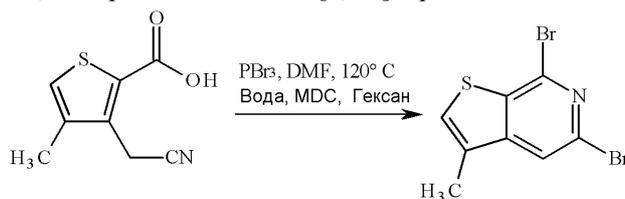
Бензоилацетонитрил (73,8 г, 0,508 моль) добавляли к охлажденному раствору этоксида натрия (полученному путем растворения 19,5 г металлического натрия 0,847 моль в этаноле 1125 мл). Добавляли 3-бром-4-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (75,0 г, 0,339 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 4,5 г (0,0247 моль, 0,07 экв.) безводного ацетата меди(II) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли 4,5 г (0,0247 моль, 0,07 экв.) безводного ацетата меди(II) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и массу фильтровали. Этанол удаляли путем вакуумной перегонки при температуре 60°C. Реакционную смесь разбавляли при помощи 750 мл воды, поддерживая при этом при 25-30°C путем охлаждения, и раствор подкисляли хлористоводородной кислотой и экстрагировали двумя 750 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли и экстрагировали два раза 750 мл порциями 5% раствора карбоната натрия. Водно-щелочные экстракты объединяли, раствор подкисляли хлористоводородной кислотой и экстрагировали двумя 325-мл порциями этилацетата. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт перекристаллизовывали из изопропилового эфира с получением 35,10 г (57,14%) желтого твердого вещества, температура плавления 140-143°C, чистота по данным ВЭЖХ 94,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -значение (м.д.): 2,24 (с, CH₃, 3H), 4,25 (с, CH₂, 2H), 7,58 (д, 1H), 13,65 (с, OH, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -значение (м.д.): 14,05 (1C), 117,46 (1C), 128,10 (1C), 130,18 (2C), 135,58 (1C), 138,55 (1C), 163,02 (1C).

Масса: 180,1 [M-1].

Пример 4. Получение 5,7-дибром-3-метилтиено[2,3-с]пиридина



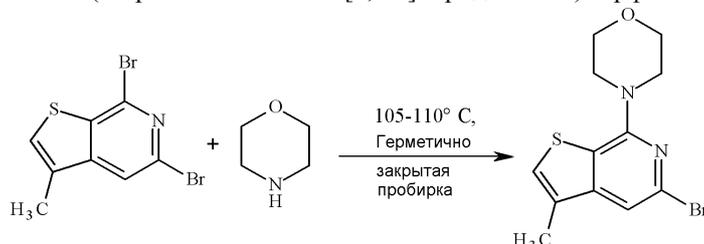
3-(Цианометил)-4-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (56,0 г, 0,309 моль) подвергали взаимодействию в трибромиде фосфора (371 мл) и диметилформамиде (35 мл) при 120-125°С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. При охлаждении реакционную смесь добавляли к ледяной воде (3920 мл) с получением твердого неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (560 мл) и промывали при помощи 560 мл воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Метиленхлорид удаляли путем вакуумной перегонки и твердое вещество растирали в порошок с гексаном с получением 67,7 г (71,2%) продукта в виде светло-коричневого твердого вещества, температура плавления 148-150°С, чистота по данным ВЭЖХ 94,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 2,41(д, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,76 (с, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 13,78 (1C), 119,46 (1C), 130,03 (1C), 132,37 (1C), 133,31 (1C), 134,06 (1C), 138,68 (1C), 148,18 (1C).

Масса: 308,12 [M+1].

Пример 5. Получение 4-(5-бром-3-метилтиено[2,3-с]пиридин-7-ил)морфолина



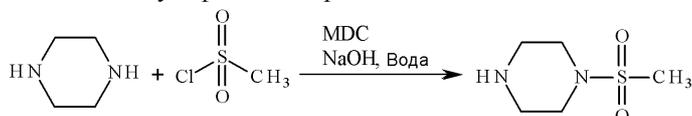
Раствор 100 г (0,325 моль) 5,7-дибром-3-метилтиено[2,3-с]пиридина, растворенного в 275 мл этанола, и 284,4 г (3,271 моль) морфолина нагревали в герметично закрытой пробирке при постоянной температуре 105-110°С в течение 4 ч. Этанол и избыток морфолина удаляли путем вакуумной перегонки, неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (2000 мл) и промывали четыремя 600 мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Метиленхлорид удаляли путем вакуумной перегонки и твердое вещество растирали в порошок с диизопропиловым эфиром с получением 61,17 г (60,0%) светло-коричневого твердого вещества с чистотой по данным ВЭЖХ 97,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 2,36 (д, CH₃, 3H), 3,71-3,73 (т, 4H, 2 CH₂), 3,86-3,88 (т, 4H, 2 CH₂), 7,19-7,20 (д, 1H), 7,27 (с, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 13,65 (1C), 48,08 (2C), 66,82 (2C), 112,11 (2C), 122,07 (1C), 126,13 (1C), 130,78 (1C), 133,93 (1C), 149,74 (1C), 154,95 (1C).

Масса: 313,21 [M].

Пример 6. Получение 1-метансульфонилпиперазина



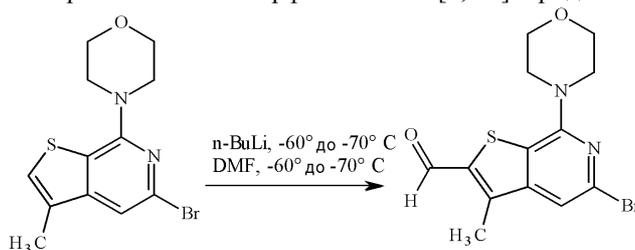
К перемешиваемому раствору 100,0 г (1,16 моль) пиперазина, растворенного в 2000 мл метиленхлорида, добавляли по каплям 133,2 г (1,16 моль) метансульфонилхлорида при 25-30°С. Когда добавление было завершено, реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и массу подщелачивали при помощи 25% мас./об. водного раствора гидроксида натрия. Реакционную массу фильтровали и промывали при помощи 800 мл воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Метиленхлорид удаляли путем вакуумной перегонки с получением 81,2 г (42,5%) в виде не совсем белого твердого вещества с чистотой 98,3% по данным химического анализа.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 1,64 (с, NH, 1H), 2,77 (с, CH₃, 3H), 2,95-2,98 (т, 4H, 2 CH₂), 3,18-3,21 (т, 4H, 2 CH₂).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 33,85 (1C), 45,34 (2C), 46,54 (2C).

Масса: 165,1 [M+1].

Пример 7. Получение 5-бром-3-метил-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридина



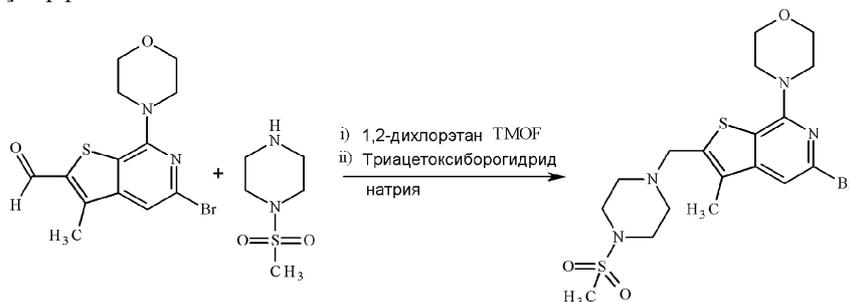
К перемешиваемому раствору 50 г (0,1597 моль) 4-(5-бром-3-метилтиено[2,3-с]пиридин-7-ил)морфолина в безводном тетрагидрофуране (750 мл) при температуре от -60 до -70°C добавляли 120 мл (0,192 моль) раствора 1,6М н-бутиллития в гексане. После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли 29,0 г (0,39 моль) безводного диметилформаида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре от -60 до -70°C и затем медленно нагревали до комнатной температуры. После того как реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре еще в течение 2 ч, смесь выливали в смесь лед/вода (2250 мл) и экстрагировали двумя 1000 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением 35,30 г (64,7%) желтого твердого вещества, температура плавления $170-182,5^{\circ}\text{C}$, чистота по данным ВЭЖХ 96,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 2,41 (с, 3H, CH_3), 3,63 (т, 4H, 2 CH_2), 3,73 (т, 4H, 2 CH_2), 8,16 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 11, 9 (1C), 48,7 (2C), 66,6 (2C), 112,4 (1C), 123,2 (1C), 132,4 (1C), 134,5 (1C), 147,3 (1C), 150,0 (1C), 155,1 (1C), 183,8 (1C, $\text{C}=\text{O}$).

Масса: 340,9 [M].

Пример 8. Получение 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина



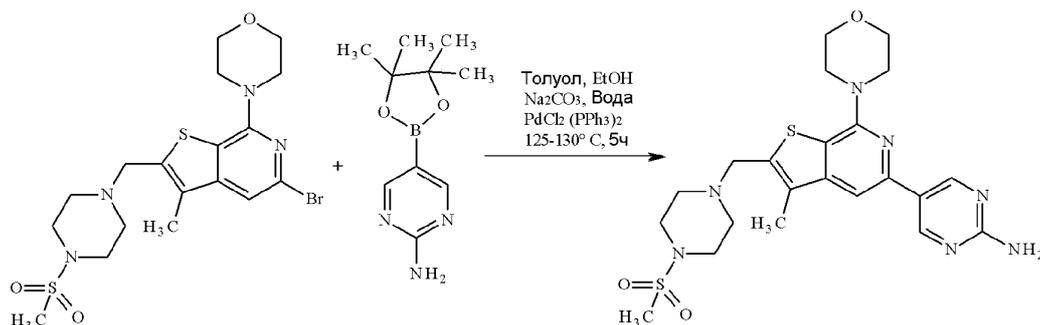
К раствору 107,0 г (0,3137 моль) 5-бром-3-метил-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридина, 82,0 г (0,50 моль) 1-метансульфонилпиперазина и 700 г триметилортоформиата в 3210 мл 1,2-дихлорэтана, перемешиваемому в течение 4 ч, добавляли 700 г триметилортоформиата и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. К этой смеси добавляли 205,5 г (0,9693 моль) триацетоксиборогидрида натрия и 1070 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь затем гасили при помощи 5350 мл воды, экстрагировали двумя 1750-мл порциями метиленхлорида. Метиленхлоридные экстракты объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт два раза перекристаллизовывали из ацетонитрила (640 мл) с получением 84,2 г (54,87%) коричневого твердого вещества, температура плавления $212-215^{\circ}\text{C}$, чистота по данным ВЭЖХ 94,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 2,27 (с, 3H, CH_3), 2,64 (т, 4H, 2 CH_2), 2,8 (с, 3H, CH_3), 3,27 (т, 4H, 2 CH_2), 3,67 (т, 4H, 2 CH_2), 3,79 (с, 2H, 1 CH_2), 3,85 (т, 4H, 2 CH_2), 7,20(с, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение м.д.) 11,7 (1C), 34,4 (1C), 45,7 (2C), 48,1 (2C), 52,5 (2C), 54,9 (2C), 66,8 (1C), 112,0 (1C), 120,7 (1C), 128,5 (1C), 134,0 (1C), 141,3 (1C), 150,9 (1C), 154,6 (1C).

Масса: 491,1 [M+2], 489,1 [M].

Пример 9. Получение 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амина (соединение 1)



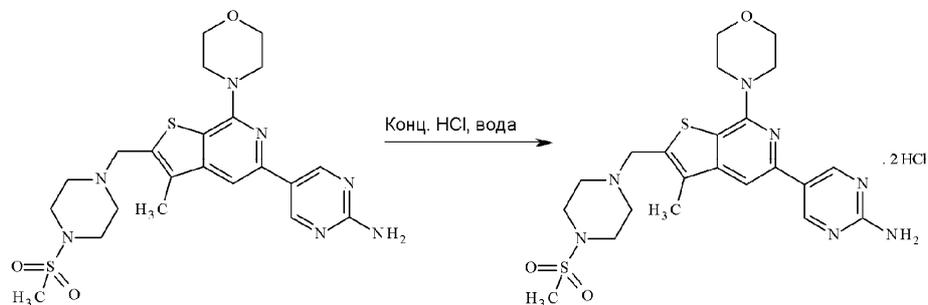
Смесь 44,0 г (0,0899 моль) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено [2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 21,80 г (0,0986 моль, 1,10 экв.) пинаколового эфира 2-аминопиримидин-5-бороновой кислоты, 4,0 г (0,0056 моль, 0,06 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (300 мл), толуола (300 мл), воды (100 мл) и 33,30 г (0,3146 моль, 3,50 экв.) карбоната натрия нагревали до 125-130°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали методом очистки на основе кислоты с получением 35,10 г (77,65%) светло-коричневого твердого вещества с чистотой по данным ВЭЖХ 99,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 2,36 (с, 3H, CH₃), 2,58 (т, 4H, 2-CH₂), 2,89 (с, 3H), 3,13 (т, 4H, 2-CH₂), 3,59 (т, 4H, 2-CH₂), 3,79 (т, 4H, 2-CH₂), 3,83 (с, 2H, CH₂), 5, 24 (с, 2H, NH₂), 7,70 (с, 1H), 9,00 (с, 2H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение м.д.): 11,5 (1C), 33,7 (1C), 45,3 (2C), 47,9 (2C), 51,8 (2C), 53,9 (2C), 66,1 (1C), 103,6 (1C), 119,6 (1C), 121,4 (1C), 129,1 (1C), 140,7 (1C), 145,4 (1C), 149,5 (1C), 154,4 (1C), 156,1 (2C), 163,2 (1C).

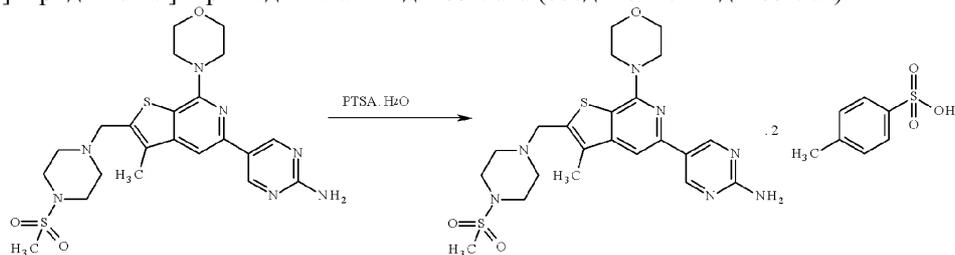
Масса: 504,1 [M+1].

Пример 10. Получение 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин дигидрохлорида (соединение 1 · 2 HCl)



К перемешиваемому раствору 15,0 г 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амина в 75,0 мл концентрированной хлористоводородной кислоты добавляли 600 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, в течение этого времени происходило постепенное выделение желтого осадка. Твердое вещество фильтровали и промывали 1N раствором хлористоводородной кислоты, сушили в условиях вакуума при 80-85°C с получением 15,10 г (88,0%) желтого твердого вещества с чистотой по данным ВЭЖХ 99,4% и теоретическим содержанием дигидрохлорида 99,13%.

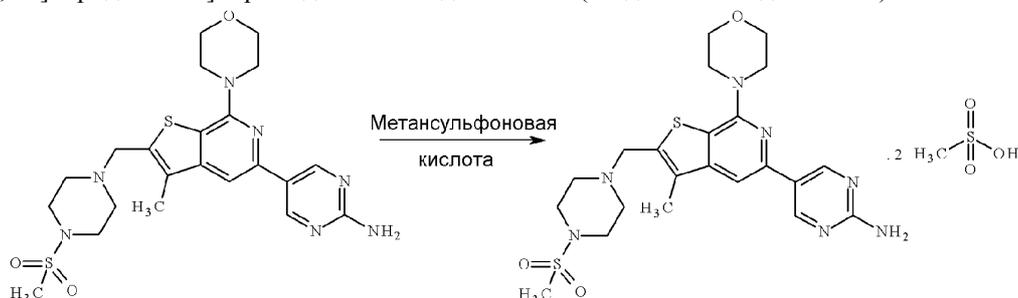
Пример 11. Получение 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-тиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин дитозилата (соединение 1 · дитозилат)



К перемешиваемому раствору 10,0 г (0,01985 моль) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено [2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амина в метиленхлориде (500 мл) и ме-

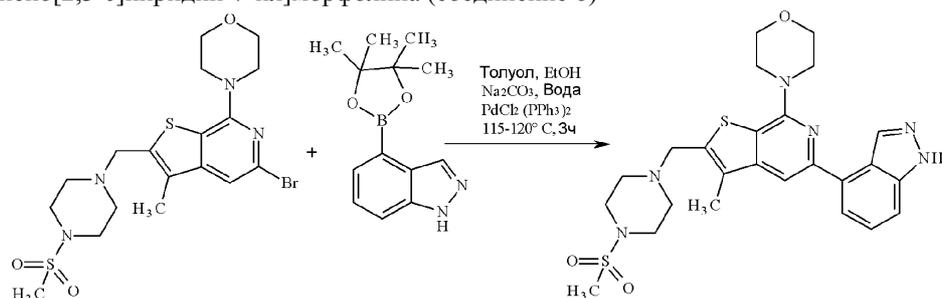
таноле (100 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту моногидрат (8,30 г, 0,04367 моль, 2,20 экв.). Затем растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением желтого твердого вещества. Затем твердое вещество растирали в порошок с 300 мл ацетона, сушили в условиях вакуума при 40-45°C с получением 15,10 г (89,97%) желтого твердого вещества с чистотой по данным ВЭЖХ 99,7% и теоретическим содержанием дитозилата 100,5% мас./мас.

Пример 12. Получение 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин димезилата (соединение 1 · димезилат)



К перемешиваемому раствору 12,0 г (0,02382 моль) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин в метилхлориде (600 мл) и метаноле (120 мл) добавляли 9,40 г (0,0952 моль, 4,0 экв.) метансульфоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, в течение этого времени происходило постепенное выделение желтого осадка. Твердое вещество фильтровали и промывали ацетоном (180 мл), сушили в условиях вакуума при 50-55°C с получением 16,10 г (97,16%) желтого твердого вещества с чистотой по данным ВЭЖХ 99,8% и теоретическим содержанием димезилата 99,6% мас./мас.

Пример 13. Получение 4-[5-(1H-индазол-4-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина (соединение 6)

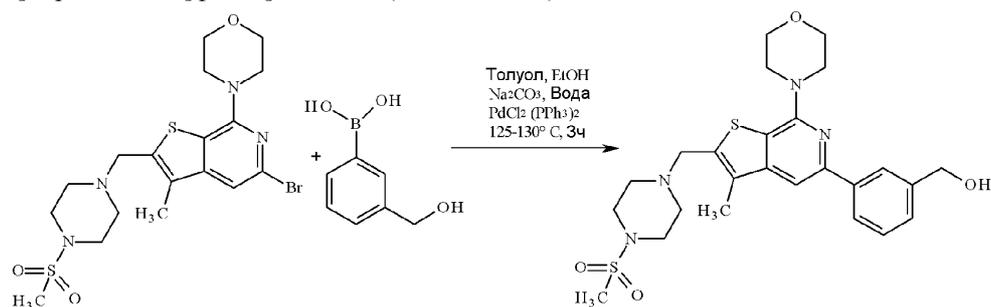


Смесь 200 мг (0,40 ммоль) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 200 мг (0,80 ммоль, 2,0 экв.) 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксборолан-2-ил)-1H-индазола, 50,0 мг (0,07 ммоль, 0,17 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (4 мл), толуола (4 мл), воды (1 мл), 200 мг карбоната натрия нагревали до 115-120°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана и этилацетата с получением 120 мг (55,8%) светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 2,37 (с, 3H, CH_3), 2,59 (т, 4H, 2- CH_2), 2,90 (с, 3H), 3,15 (т, 4H, 2- CH_2), 3,64 (т, 4H, 2- CH_2), 3,84 (т, 4H, 2- CH_2), 3,92 (2H, CH_2), 7,45 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 13,1 (с, 1H).

Масса: 527,2 [M+1].

Пример 14. Получение [3-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]фенил]метанола (соединение 7)



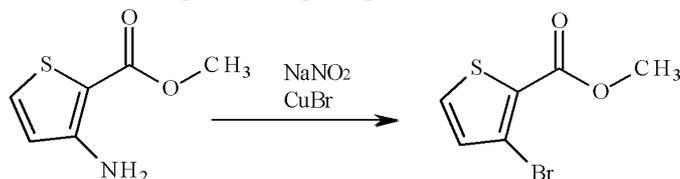
Смесь 200 мг (0,40 ммоль) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 124 мг (0,8 ммоль, 2,0 экв.) 3-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты, 50,0 мг (0,142 ммоль, 0,17 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (4 мл), толуола (4 мл), воды (1 мл) и 200 мг карбоната натрия нагревали до 115-120°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана и этилацетата с получением 95 мг (45,2%) желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ-значение (м.д.): 2,40 (с, 3H, CH₃), 2,59 (т, 4H, 2-CH₂), 2,90 (с, 3H, CH₃), 3,14 (т, 4H, 2-CH₂), 3,60 (т, 4H, 2-CH₂), 3,82 (т, 4H, 2-CH₂), 3,85 (с, 2H, CH₂), 4,58 (д, 2H), 5,24 (т, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 8,10 (с, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 11,7 (1C), 33,9 (1C), 45,4 (2C), 48,2 (2C), 51,9 (2C), 54,0 (1C), 63,0 (1C), 66,2 (2C), 105,7 (1C), 120,6 (1C), 124,6 (1C), 125,0 (1C), 126,6 (1C), 128,4 (1C), 129,5 (1C), 139,2 (1C), 140,9 (1C), 142,7 (1C), 149,0 (1C), 149,6 (1C), 154,5 (1C).

Масса: 517,3 [M+1].

Пример 15. Получение метил 3-бром-2-тиофенкарбоксилата



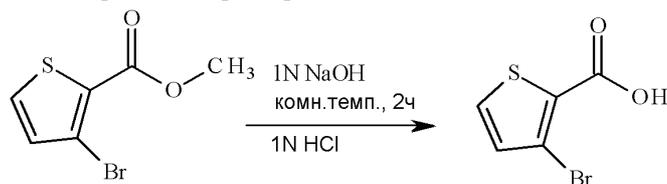
Метилловый эфир 3-амино-2-тиофенкарбоновой кислоты (100 г, 0,6369 моль) суспендировали в бромистоводородной кислоте (220 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0-5°C и добавляли по каплям нитрит натрия (46,0 г, 0,666 моль) в воде (100 мл) при температуре ниже 5°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли к бромиду меди(I) (96,0 г, 0,6692 моль) в бромистоводородной кислоте (260 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60-65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи 1200 мл воды, поддерживая при этом при температуре 25-30°C путем охлаждения, и экстрагировали двумя 600 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли, промывали два раза 600 мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением 129,0 г (91,6%) желтого твердого вещества, температура плавления 47-48°C, чистота по данным ВЭЖХ 96%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 3,90 (с, O-CH₃, 3H), 7,09 (д, 1H), 7,46 (д, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 52, 10 (1C), 116,96 (1C), 127,12 (1C), 130,61 (1C), 133,63 (1C), 161,0 (1C).

Масса: 222,8 [M+1].

Пример 16. Получение 3-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты



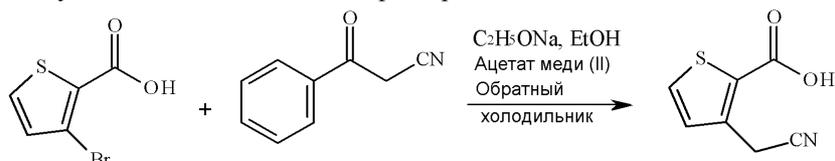
Метил 3-бром-2-тиофенкарбоксилат 128,0 г (0,5791 моль) растворяли в смеси метанола (576 мл) и тетрагидрофурана (576 мл) и добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (876 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и подкисляли 1N раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали двумя 740 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли, промывали при помощи 740 мл воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный продукт представлял собой не совсем белое твердое вещество, температура плавления 192-198,5°C, чистота по данным ВЭЖХ 98,1%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 7,25-7,26 (д, 1H), 7,91-7,93 (д, 1H), 13,43 (с, OH, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 116,02 (1C), 128,35 (1C), 133,19 (2C), 161,66 (1C).

Масса: 207 [M].

Пример 17. Получение 3-цианометил-2-тиофенкарбоновой кислоты



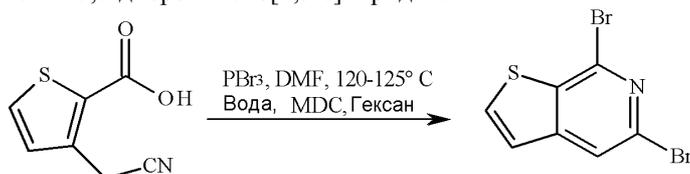
Бензоилацетонитрил (73,8 г, 0,508 моль) добавляли к охлажденному раствору этоксида натрия (полученному из натрия 19,5 г, 0,847 моль и этанола 1125 мл). Добавляли 3-бром-2-тиофен-2-карбоновую кислоту (75,0 г, 0,362 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 4,5 г (0,0247 моль) безводного ацетата меди(II) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли 4,5 г (0,0247 моль) безводного ацетата меди(II) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Этанол удаляли путем вакуумной перегонки при температуре 60°C. Реакционную смесь разбавляли при помощи 750 мл воды, поддерживая при этом при температуре 25-30°C путем охлаждения, и раствор подкисляли хлористоводородной кислотой и экстрагировали двумя 750 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли и экстрагировали два раза 750 мл порциями 5% раствора карбоната натрия. Водно-щелочные экстракты объединяли, раствор подкисляли хлористоводородной кислотой и экстрагировали двумя 325 мл порциями этилацетата. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт перекристаллизовывали из изопропилового эфира с получением 34,8 г (56,65%) желтого твердого вещества, температура плавления 102-106°C, чистота по данным ВЭЖХ 97,1%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 4,25 [s, CH₂ (2H)], 7,24 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 13,44 [с, (широкий), OH, 1H].

¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ-значение (м.д.): 17,72 (1C), 118,5 (1C), 129,5 (1C), 130,6 (1C), 132,46 (1C), 137,0 (1C), 162,9 (1C).

Масса: 167,0 [M], 166,0 [M-1].

Пример 18. Получение 5,7-дибромтиено[2,3-с]пиридина



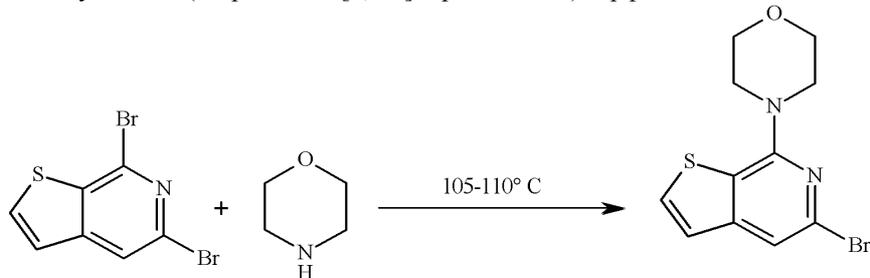
3-(Цианометил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (56,0 г, 0,335 моль) подвергали взаимодействию в трибромиде фосфора (371 мл) и диметилформамиде (35 мл) при 120-125°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. При охлаждении реакционную смесь добавляли к ледяной воде (3920 мл) с получением твердого неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (560 мл), промывали при помощи 560 мл воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Метиленхлорид удаляли путем вакуумной перегонки и твердое вещество растирали в порошок с гексаном (400 мл) с получением 67,7 г (71,2%) светло-коричневого твердого вещества, температура плавления 114°C 126,8°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 7,42 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,87 (с, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 121,0 (1C), 123,31 (1C), 133,49 (1C), 133,9 (1C), 134,9 (1C), 138,4 (1C), 147,8 (1C).

Масса: 295,9 [M+2], 293,9 [M].

Пример 19. Получение 4-(5-бромтиено[2,3-с]пиридин-7-ил)морфолина



Раствор 50 г (0,1706 моль) 5,7-дибромтиено[2,3-с]пиридина, растворенного в 230 мл этанола, и 230 г морфолина нагревали в герметично закрытой пробирке в условиях постоянной температуры при 105-110°C в течение 4 ч. Этанол и избыток морфолина удаляли путем вакуумной перегонки, неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (1200 мл), промывали четырьмя 400-мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Метиленхлорид удаляли путем вакуумной перегонки с получением

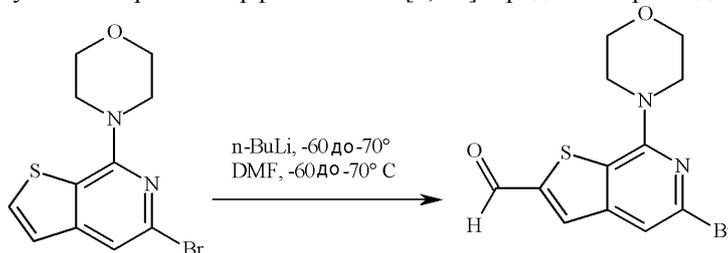
45,7 г (89,5%) светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 3,62 (т, 4Н, 2 CH_2), 3,76 (т, 4Н, 2 CH_2), 7,43 (д, 1Н), 7,37 (с, 1Н) 8,05 (д, 1Н).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 47,50 (2С), 65,90 (2С), 113,0 (1С), 120,89 (1С), 123,19 (1С), 132,80 (1С), 133,0 (1С), 149,7 (1С), 154,2 (1С).

Масса: 299,15 [М], 297,2 [М-2].

Пример 20. Получение 5-бром-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида



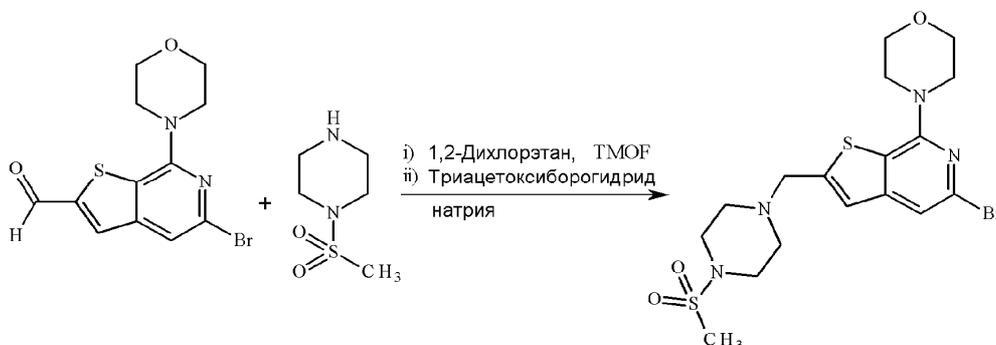
К перемешиваемому раствору 42 г (0,1404 моль) 4-(5-бромтиено[2,3-с]пиридин-7-ил)морфолина в безводном тетрагидрофуране (750 мл) при температуре от -60 до -70°C добавляли 105 мл (0,168 моль) 1,6М н-бутиллития в гексане. После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли 20,5 г (0,28 моль) безводного диметилформаида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре от -60 до -70°C и затем нагревали медленно до комнатной температуры. После выдерживания еще в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в смесь лед/вода (1000 мл) и экстрагировали двумя 420 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением 38,40 г (83,7%) желтого твердого вещества, температура плавления $140-153,5^\circ\text{C}$, чистота по данным ВЭЖХ 95,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 3,75 (т, 4Н, 2Н CH_2), 3,86 (т, 4Н, 2 CH_2), 7,43 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 10,13 (с, 1Н).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 48,0 (2С), 66,6 (2С), 114,3 (1С), 123,7 (1С), 131,54 (1С), 134,6 (1С), 146,2 (1С), 148,2 (1С), 155,0 (1С), 184,3 (1С).

Масса: 328,0 [М+1].

Пример.21. Получение 4-[5-бром-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина

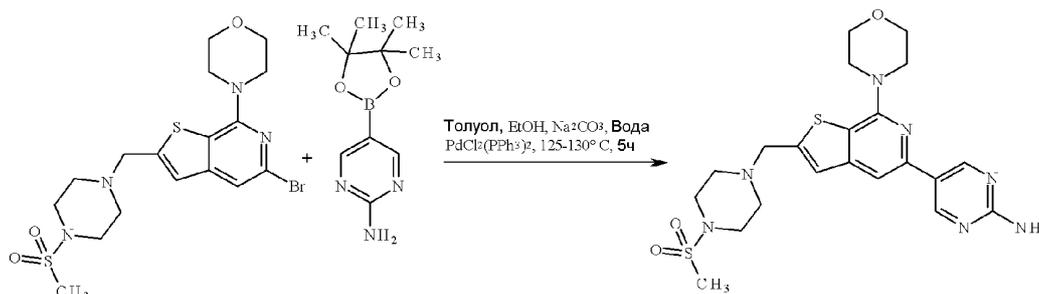


К раствору 50,0 г (0,1529 моль) 5-бром-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида, 40,0 г (0,2439 моль, 1,60 экв.) 1-метансульфонилпиперазина и 325 г триметилортоформиата в 1500 мл 1,2-дихлорэтана, перемешиваемому в течение 4 ч, добавляли 325 г триметилортоформиата и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. К этой смеси добавляли 100 г (0,4716 моль, 3 экв.) триацетоксиборогидрида натрия и 1000 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь затем гасили при помощи 2500 мл воды, экстрагировали двумя 2000 мл порциями метиленхлорида. Метиленхлоридные экстракты объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт два раза перекристаллизовывали из ацетонитрила (300 мл) с получением 45,1 г (62,1%) коричневого твердого вещества, температура плавления $218-224^\circ\text{C}$, чистота по данным ВЭЖХ 95,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -значение (м.д.): 2,64 (т, 4Н, 2 CH_2), 2,79 (с, 3Н, CH_3), 3,27 (т, 4Н, 2 CH_2), 3,68 (т, 4Н, 2 CH_2), 3,83 (с, 2Н, 1 CH_2), 3,85 (т, 4Н, 2 CH_2), 7,0 (с, 1Н), 7,2 (с, 1Н).

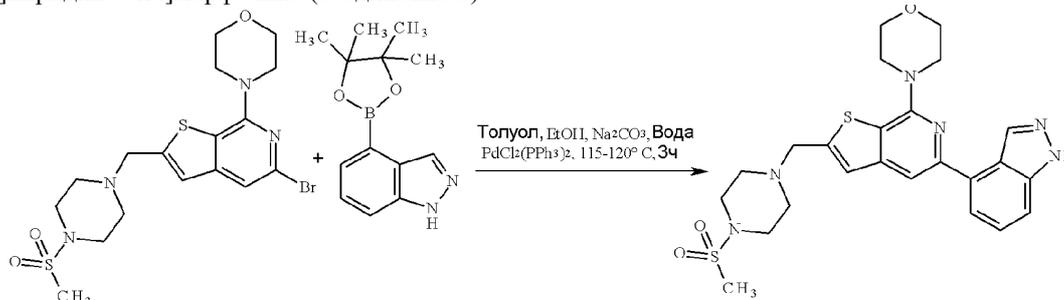
Масса: 477,01 [М+2].

Пример.22. Получение 5-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин (соединение 2)



Смесь 40,0 г (0,08421 моль) 4-[5-бром-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 20,4 г (0,0923 моль, 1,10 экв.) пинаколатового эфира 2-аминопиримидин-5-бороновой кислоты, 3,54 г (0,0056 моль, 0,06 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (300 мл), толуола (300 мл), воды (100 мл), 31,20 г карбоната натрия (0,2943 моль, 3,50 экв.) нагревали до 125-130°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали методом очистки на основе кислоты с получением 33,150 г (80,15%) светло-коричневого твердого вещества с чистотой по данным ВЭЖХ 99,6%.

Пример 23. Получение 4-[5-(1H-индазол-4-ил)-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина (соединение 3)

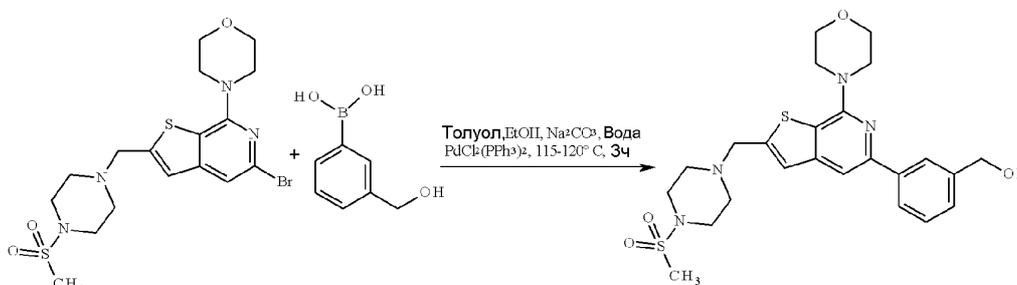


Смесь 1,0 г (2,1 ммоль) 4-[5-бром-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 1,02 г (4,2 ммоль, 2,0 экв.) 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксборолан-2-ил)-1H-индазола, 200,0 мг (0,28 ммоль, 0,13 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (20 мл), толуола (40 мл), воды (4 мл), 800 мг карбоната натрия нагревали до 115-120°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана и этилацетата с получением 0,8 г (74,7%) светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ-значение (м.д.): 2,59 (т, 4H, 2-CH₂), 2,90 (с, 3H), 3,15 (т, 4H, 2-CH₂), 3,64 (т, 4H, 2-CH₂), 3,84 (т, 4H, 2-CH₂), 3,92 (2H, CH₂), 7,45 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 13,1 (с, 1H).

Масса: 514,0 [M+2], 513,0 [M+1].

Пример 24. Получение [3-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]фенил]метанола (соединение 4)



Смесь 0,5 г (1,05 ммоль) 4-[5-бром-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 0,32 г (2,10 ммоль, 2,0 экв.) 3-(гидроксиетил)фенилбороновой кислоты, 100,0 мг (0,142 ммоль, 0,13 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (20 мл), толуола (20 мл), воды (2 мл), 400 мг карбоната натрия нагревали до 115-120°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной

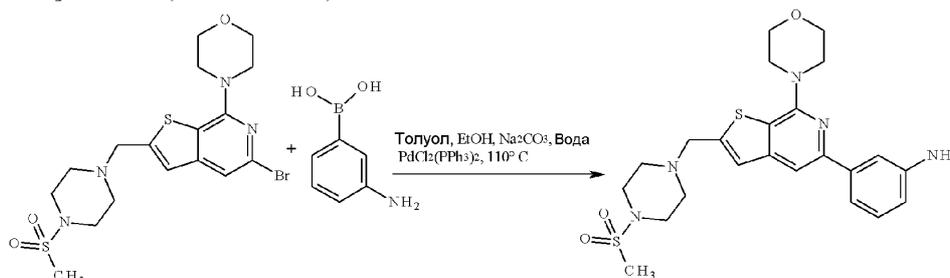
перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана и этилацетата с получением 450 мг (86,5%) желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ -значение (м.д.): 2,57(т, 4H, 2-CH₂), 2,89 (с, 3H, CH₃), 3,14 (т, 4H, 2-CH₂), 3,60 (т, 4H, 2-CH₂), 3,82 (т, 4H, 2-CH₂), 3,89 (с, 2H, CH₂), 4,47 (д, 1H), 4,57 (д, 2H), 7,29 (т, 2H), 7,42 (т, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,0 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -значение м.д.): 33,8 (1C), 45,4 (2C), 48,3 (2C), 51,8 (2C), 56,2 (1C), 59,8 (1C), 63,1 (1C), 66,2 (2C), 107,1 (1C), 121,4 (1C), 122,8 (1C), 124,8 (1C), 126,6 (1C), 127,2 (1C), 132,5 (1C), 139,0 (1C), 141,2 (1C), 142,8 (1C), 147,7 (1C), 154,4 (1C).

Масса: 504,1 [M+2], 503,1 [M+1].

Пример 25. Получение 3-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]анилина (соединение 5)



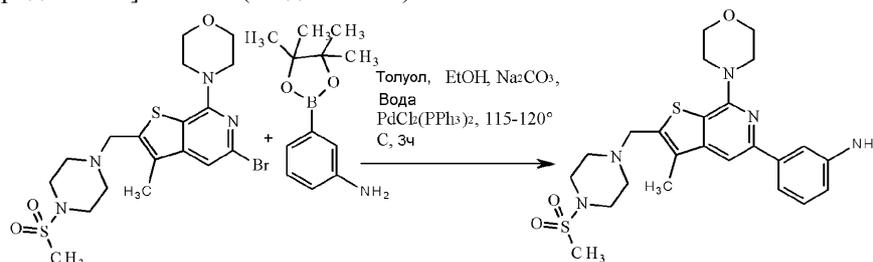
Смесь 1,0 г (2,1 ммоль) 4-[5-бром-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 0,65 г (4,2 ммоль, 2,0 экв.) 3-аминофенилбороновой кислоты моногидрата, 200,0 мг (0,28 ммоль, 0,13 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (20 мл), толуола (40 мл), воды (4 мл), 800 мг карбоната натрия нагревали до 125-130°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали путем перекристаллизации с использованием гексана и этилацетата с получением 0,78 г (76,4%) светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ -значение (м.д.): 2,57(т, 4H, 2-CH₂), 2,89 (с, 3H, CH₃), 3,14 (т, 4H, 2-CH₂), 3,61 (т, 4H, 2-CH₂), 3,80 (т, 4H, 2-CH₂), 3,87 (с, 2H, CH₂), 5,13 (с, 2H, NH₂), 6,57 (д, 1H), 7,0 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,68 (1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -значение м.д.): 33,8 (1C), 45,4 (2C), 48,1 (2C), 51,8 (2C), 56,3 (1C), 66,2 (2C), 106,9 (1C), 112,1 (1C), 114,2 (1C), 114,3 (1C), 121,1 (1C), 122,9 (1C), 129,1 (1C), 139,9 (1C), 147,5 (1C), 148,6 (1C), 148,7 (1C), 149,7 (1C), 154,3 (1C).

Масса: 488,3 [M+1].

Пример 26. Получение 3-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]анилина (соединение 8)



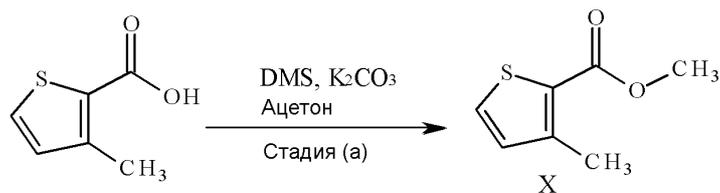
Смесь 1,0 г (2,1 ммоль) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 0,92 г (4,2 ммоль, 2,0 экв.) пинаколового эфира 3-аминофенилбороновой кислоты, 200,0 мг (0,28 ммоль, 0,13 экв.) бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида, этанола (20 мл), толуола (40 мл), воды (4 мл), 800 мг карбоната натрия нагревали до 125-130°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный твердый продукт очищали с использованием гексана и этилацетата с получением 0,82 г (80%) светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ -значение (м.д.): 2,57(т, 4H, 2-CH₂), 2,89 (с, 3H, CH₃), 3,14 (т, 4H, 2-CH₂), 3,60 (т, 4H, 2-CH₂), 3,79 (т, 4H, 2-CH₂), 3,88 (с, 2H, CH₂), 6,87 (с, 2H, NH₂), 7,32 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,93 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -значение (м.д.): 33,8 (1C), 45,4 (2C), 48,0 (2C), 51,8 (2C), 56,2 (1C), 66,2 (2C), 105,1 (1C), 120,6 (1C), 121,5 (1C), 121,5 (1C), 122,7 (1C), 145,5 (1C), 147,8 (1C), 148,6 (1C), 154,5 (1C), 156,2 (1C), 163,2 (1C).

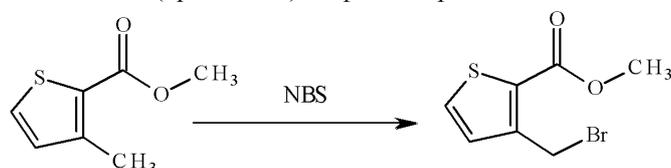
Масса: 491,3 [M+2], 490,3 [M+1].

Пример-27. Получение метил 3-метилтиофен-2-карбоксилата



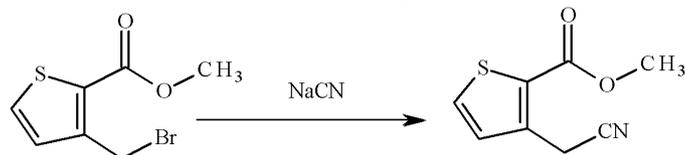
К перемешиваемому раствору 100 г (0,7023 моль) 3-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты в 1000 мл ацетона добавляли 122,0 г (0,8827 моль) карбоната калия в 500 мл ацетона и добавляли по каплям 89,0 г (0,7056 моль) диметилсульфата, поддерживая при этом температуру реакционной смеси при 25-30°C. Когда добавление было завершено, раствор перемешивали при 25-30°C в течение 4 ч. Ацетон удаляли путем вакуумной перегонки и реакционную смесь разбавляли при помощи 3000 мл воды, поддерживая при этом при температуре 25-30°C путем охлаждения, и экстрагировали тремя 1000 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли, промывали два раза 1000 мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением 105,2 г (95,6%) в виде светло-желтого маслянистого вещества с чистотой 99,8% по данным ВЭЖХ.

Пример 28. Получение метил 3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата



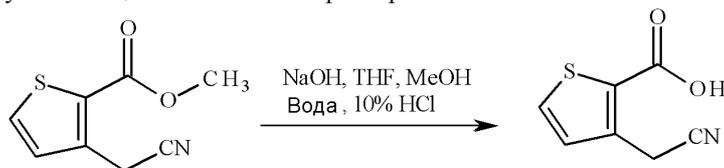
К перемешиваемому раствору 200 г (1,2805 моль) метил 3-метилтиофен-2-карбоксилата в 1220 мл тетрахлорида углерода добавляли 228,0 г (1,2805 моль) N-бромсукцинимид и добавляли 12,40 г (0,0512 моль) бензоилпероксида, поддерживая при этом температуру реакционной смеси при 25-30°C. Когда добавление было завершено, реакционную смесь нагревали до 75-80°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали при помощи 100 мл тетрахлорида углерода. Отфильтрованную массу промывали двумя 1660-мл порциями 5% карбоната натрия и два раза 1660-мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Тетрахлорид углерода удаляли путем вакуумной перегонки при 65°C с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт растирали в порошок с гексаном (540 мл) с получением 190,0 г (63,0%) твердого вещества с чистотой 97,4% по данным ВЭЖХ.

Пример 29. Получение 3-цианометил-2-тиофен-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 51,50 г (1,05 моль) цианида натрия в 220 мл воды добавляли 185,0 г (0,7868 моль) 3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата и 500 мл метанола. Когда добавление было завершено, реакционную смесь нагревали до 50-55°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи 4800 мл воды, поддерживая при этом при температуре 25-30°C путем охлаждения, и экстрагировали двумя 1800 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли, промывали два раза 1800 мл порциями воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт растирали в порошок с гексаном (680 мл) с получением 119,0 г (83,0%) светло-коричневого твердого вещества с чистотой 88,8% по данным ВЭЖХ.

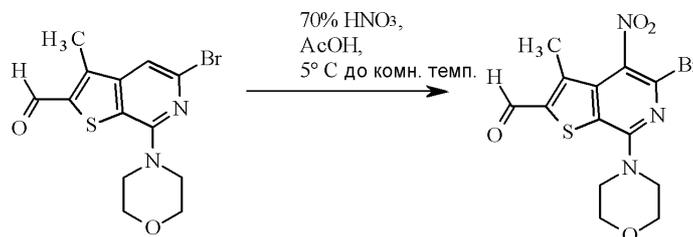
Пример 30. Получение 3-цианометил-2-тиофенкарбоновой кислоты



115,0 г (0,6352 моль) 3-цианометил-2-тиофен-2-карбоксилата растворяли в смеси метанола (575 мл) и тетрагидрофурана (575 мл) и добавляли 1N водный раствор гидроксид натрия (900 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и реакционную смесь разбавляли при помощи 3450 мл воды и подкисляли 1N раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали двумя 1725 мл порциями этилацетата. Этилацетатные экстракты объединяли, промывали при помощи 3450 мл воды и су-

шили над безводным сульфатом натрия. Этилацетат удаляли путем вакуумной перегонки при 60°C с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт растирали в порошок с гексаном (1150 мл) с получением 95,2 г (89,7%) не совсем белого твердого вещества с чистотой 89,4% по данным ВЭЖХ.

Пример 31. Получение 5-бром-3-метил-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида

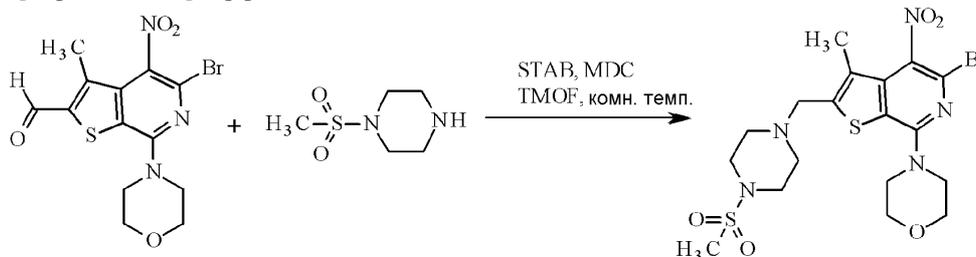


Смесь 13 г (38 ммоль) 5-бром-3-метил-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида подвергли взаимодействию с 11,2 мл (95 ммоль, 2,3 экв.) 70% раствором азотной кислоты в уксусной кислоте (200 мл) при 5-10°C в 4-горлой круглодонной колбе в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили в колотом льду и фильтровали с получением 12,5 г 5-бром-3-метил-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида в виде твердого вещества желтовато-зеленого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 2,58 (с, 3H, CH₃); 3,89 (м, 8H, 4X CH₂); 10,34 (с, 1H, CHO).

Масса: 388,1 [M+2].

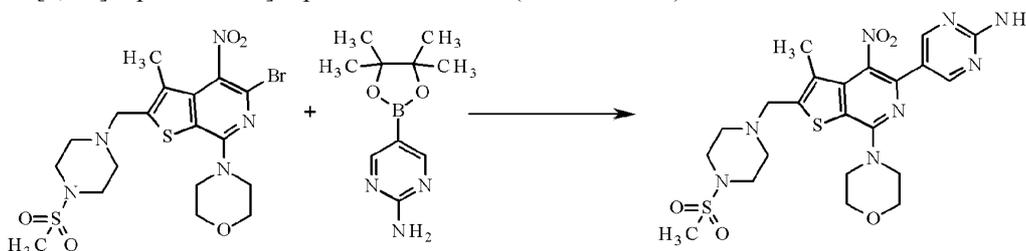
Пример 32. Получение 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина



Смесь 500 мг (1,3 ммоль) 5-бром-3-метил-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида подвергли взаимодействию с 366 мг (2,2 ммоль, 1,6 экв.) 1-метилсульфонилпиперазина в присутствии 5,92 г (55,8 ммоль, 40 экв.) триметилортоформиата (ТМОФ) с последующим восстановлением с использованием 1,37 г (6,5 ммоль, 5,0 экв.) триацетоксиборогидрида натрия (STAB) в метиленхлориде при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Растворитель удаляли путем перегонки и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием этилацетата и гексана, с получением 600 мг 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 2,07 (с, 3H, CH₃); 2,60-2,62 (м, 4H, 2X CH₂); 2,90 (с, 3H, CH₃); 3,12-3,13 (м, 4H, 2X CH₂); 3,76 (с, 8H, 4X CH₂); 3,89 (с, 2H, CH₂).

Пример 33. Получение 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин (соединение 9)

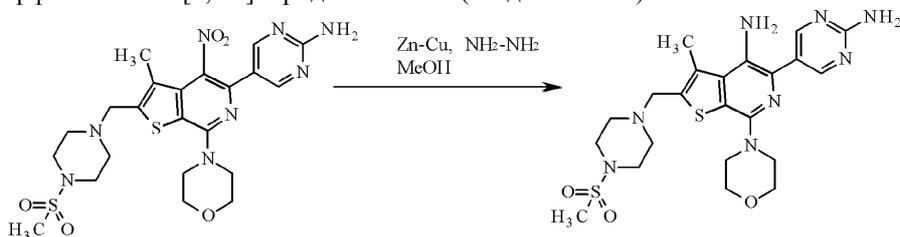


Смесь 750 мг (14,4 ммоль) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, 640 мг (28,9 ммоль, 2,0 экв.) 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин, толуола (30 мл), этанола (15 мл), водного раствора карбоната натрия (3 мл) и 132 мг (0,13 экв.) PdCl₂(TRP)₂ нагревали до 115-120°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием смеси этилацетата, гексана и метанола, с получением 500 мг 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-3-ил]пиримидин-2-

амина в виде желтого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 2,11 (с, 3H, CH_3); 2,60-2,62 (м, 4H, 2X CH_2); 2,90 (с, 3H, CH_3); 3,13-3,14 (м, 4H, 2X CH_2); 3,74-3,78 (с, 8H, 4X CH_2); 3,90 (с, 2H, CH_2); 8,41 (с, 2H, Ar-H).

Пример 34. Получение 5-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-4-амина (соединение 10)

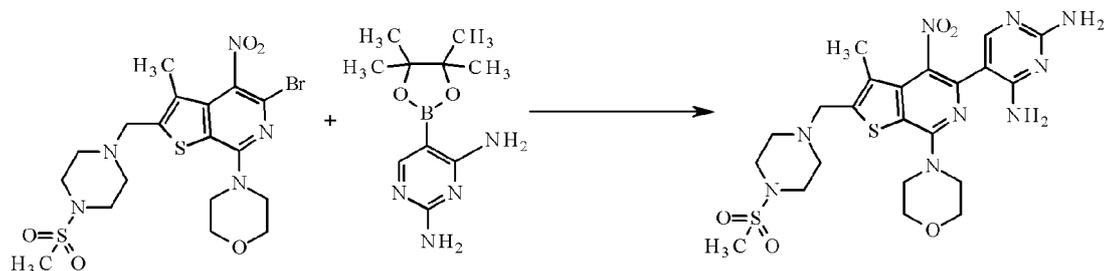


Смесь 50 мг (0,09 ммоль) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амина восстанавливали с использованием 120 мг (0,9 ммоль, 10,0 экв.) цинк-медного комплекса и 80% гидразингидрата (2,4 мл) в метаноле (5 мл) при 50-55°C в атмосфере азота в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель отгоняли в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Продукт экстрагировали хлороформом (200 мл) и промывали водой. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель отгоняли с использованием вакуума с получением 20 мг 5-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-4-амина в виде бледно-желтого твердого вещества. Чистота по данным ВЭЖХ >95%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 2,64 (с, 3H, CH_3); 2,66-2,68 (м, 4H, 2X CH_2 ,); 2,81 (с, 3H, CH_3); 3,28-3,30 (м, 4H, 2X CH_2); 3,36-3,38 (м, 4H, 2X CH_2); 3,78 (с, 2H, CH_2); 3,88-3,90 (м, 4H, 2X CH_2); 4,00 (шир.с, 2H, NH_2 , D_2O обмениваемый); 5,18 (с, 2H, NH_2 , D_2O обмениваемый); 8,69 (с, 2H, Ar-H).

Масса 519,6 [M+1].

Пример 35. Получение 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамина (соединение 11)

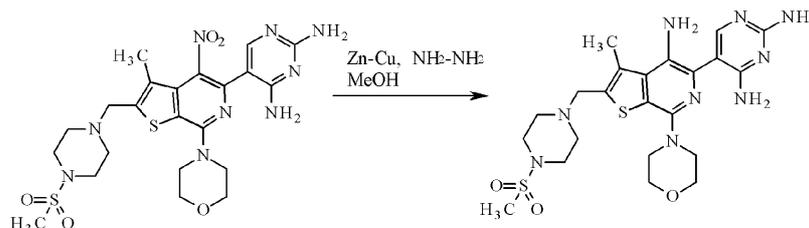


Смесь 55 мг (0,106 ммоль) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-4-нитротиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолина, который конденсировали с неочищенным 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2,4-диамином (полученным путем взаимодействия 0,5 г (2,4-диамино-5-бромпиримидина и 1,34 г бис(пинаколато)дибора в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{TRP})_2$ и ацетата калия в 1,4-диоксане), толуола (4 мл), этанола (4 мл), водного раствора карбоната натрия (0,4 мл) и 10 мг $\text{PdCl}_2(\text{TRP})_2$ нагревали до 115-120°C в герметично закрытой стеклянной пробирке в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворители удаляли путем вакуумной перегонки с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием смеси этилацетата, гексана и метанола, с получением 10 мг 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамина в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 2,18 (с, 3H, CH_3); 2,67-2,69 (м, 4H, 2 X CH_2); 2,82 (с, 3H, CH_3); 3,29-3,30 (м, 4H, 2 X CH_2); 3,72-3,74 (м, 4H, 2 X CH_2); 3,82 (с, 2H, CH_2); 3,88-3,89 (м, 4H, 2 X CH_2); 5,12 (шир.с, 2H, NH_2 , D_2O обмениваемый); 5,50 (шир.с, 2H, NH_2 , D_2O обмениваемый); 7,94 (с, 1H, Ar-H).

Масса: 564,06 [M+1]; DSC: 249-252°C.

Пример 36. Получение 5-[4-амино-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамина (соединение 12)



Смесь 110 мг (0,19 ммоль) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамина восстанавливали с использованием 300 мг (1,95 ммоль, 10,0 экв.) цинк-медного комплекса и 80% гидразингидрата (6,0 мл) в метаноле (20 мл) при 50-55°C в атмосфере азота в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель отгоняли в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Продукт экстрагировали хлороформом (200 мл) и промывали водой. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель отгоняли с использованием вакуума, с последующей очисткой колоночной хроматографией, с получением 57 мг 5-[4-амино-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамина в виде бледно-желтого твердого вещества. Чистота по данным ВЭЖХ >95%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 2,63 (с, 3H, CH₃); 2,67-2,68 (м, 4H, 2 X CH₂); 2,81 (с, 3H, CH₃); 3,30-3,32 (м, 8H, 4 X CH₂); 3,78 (с, 2H, CH₂); 3,89-3,90 (м, 4H, 2 X CH₂); 4,03 (с, 2H, NH₂, D₂O обмениваемый); 4,84 (с, 2H, NH₂, D₂O обмениваемый); 5,55 (шир.с, 2H, NH₂, D₂O обмениваемый); 8,17 (с, 1H, Ar-H).

Масса: 534,2 [M+1].

Биологические испытания

A. In vitro испытания.

Соединение 1 & 2 растворяли в клеточной культуральной среде и DMSO при концентрации 10 мМ для in vitro испытания. Исходный раствор затем разбавляли этой же клеточной культуральной средой и использовали в концентрациях от 0,01 до 10 мкМ. Для испытания, результаты которого раскрыты в данном разделе, использовали клеточные линии солидных опухолей легких, молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы и глиомы.

МТТ анализ клеточной пролиферации осуществляли следующим образом: 1000-10000 клеток высевали в расчете на лунку в 96-луночный планшет и добавляли различные концентрации соединения 1 & 2 в пределах от 10 до 0,1 мкМ, в трех повторах. После инкубации клеток с соединением 1 & 2 в течение требуемого периода времени 24-72 ч добавляли 15 мкл 5 мг/мл МТТ и инкубировали еще в течение 4 ч при 37°C и 5% CO₂. Через 4 ч кристаллы формазана растворяли в солюбилизующем буфере в течение ночи при 37°C. Поглощение измеряли на считывающем устройстве Elisa при двойной длине волны 570-630-нм. С использованием МТТ анализа рассчитывали IC₅₀ значения соединения 1 & 2. IC₅₀ значения, полученные в МТТ анализе, представленные в виде таблицы, показаны на фиг. 1.

B. In vivo испытания.

a. МТД (испытание максимальной переносимой дозы(МТБ) у мышей).

Этот способ осуществляли в соответствии с OECD процедурой. Испытание осуществляли с использованием 5 (2 самца+3 самки) мышей Swiss Albino с массой тела 18-30 г. Все животные голодали в течение 3 ч перед пероральным введением лекарственного средства. После подготовки образец немедленно вводили всем животным в соответствии с массой тела. После введения лекарственного средства всех животных наблюдали в течение 1/2, 1, 2, 4 ч и смертность наблюдали в течение 14 дней. По прошествии 14 дней всех выживших животных умерщвляли и желудок разрезали и наблюдали абсорбцию лекарственного средства через желудочно-кишечный тракт. Результат представлен на фиг. 1.

Соединение 2: МТД >2000 мг/кг, п/о (разовая доза, наблюдение в течение 14 дней).

Соединение 1: МТД=500 мг/кг, п/о (разовая доза, наблюдение в течение 14 дней).

b. Антагонизм МIAPаса - 2 индуцированной опухоли у бестимусных мышей.

Это испытание осуществляли с использованием 20 самцов бестимусных мышей. Сначала определяли массу тела бестимусных мышей перед инокуляцией клеточной линии и распределяли по четырем группам.

Группа I: положительный контроль (5 самцов), группа II: соединение 2 (5 самцов) (200 мг/кг, п/о), группа III: соединение 1 (5 самцов) (50 мг/кг, п/о), группа IV: стандарт (5 самцов) (Эрлотиниб гидрохлорид 50 мг/кг, п/о & Гемцитабин гидрохлорид 120 мг/кг, интраперитонеально (и/п)).

Клеточную линию инокулировали бестимусным мышам подкожно в правую заднюю конечность при концентрации 1×10^7 клеток/0,2 мл. Животных наблюдали на появление опухоли ежедневно. Объем опухоли измеряли с использованием формулы $1/2 l \times w^2$ (l = длина опухоли & w = ширина опухоли). Когда был зарегистрирован средний объем опухоли выше 400 мм³, начинали обработку указанными выше лекарственными средствами. Указанные выше лекарственные средства вводили перорально ежедневно в течение 30 дней, за исключением того, что Гемцитабин гидрохлорид вводили в 1^й и 3^й день каждой не-

дели. Массу тела бестимусных мышей определяли ежедневно перед введением дозы и измерение опухоли осуществляли через день с использованием цифрового штангенциркуля. Выживших животных умерщвляли после завершения введения лекарственных средств в течение 30 дней и собирали органы (опухоль с кожей и поджелудочную железу).

У мышей, умерших в ходе эксперимента, собирали опухоль с кожей и поджелудочную железу, опухоль с кожей хранили в 10% забуференном формалине и поджелудочную железу хранили в растворе Боуина. Все органы после их сбора посылали на гистопатологию. Наблюдаемые результаты объясняются ниже.

Контроль: наблюдали, что средняя площадь опухоли составляла 33,13 мм². Две из 5 (40%) опухолей не показали никакой инвазии в окружающую ткань, при этом такое же количество (40%) показало инвазию в кровеносные сосуды. Одна опухоль показала распространение в дерму.

Соединение 2 (200 мг/кг, п/о): средняя площадь опухоли составляла 10,90 мм². Три из 5 (60%) опухолей были локализованы, никакой инвазии опухоли не наблюдали, тогда как остальные (40%) показали инвазию в кровеносные сосуды.

Соединение 1 (50 мг/кг, п/о): средняя площадь опухоли составляла 8,60 мм², и только 1/5 (20%) показала инвазию в лежащую ниже мышцу, тогда как остальные 80% не показали большой активности.

Результаты показаны на фиг. 2.

Стандарт [Эрлотиниб (50 мг/кг, п/о)+Гемцитабин (120 мг/кг, и/п)]: средняя площадь опухоли составляла 11,10 мм². 1 образец не имел никакой опухоли, 60% опухолей не показали никакой инвазии, и только 1 (20%) показала инвазию в кровеносные сосуды.

с. Антагонизм NCI-H292 индуцированной опухоли у бестимусных мышей.

Это испытание осуществляли с использованием 15 бестимусных мышей (8 самцов+7 самок). Сначала определяли массу тела бестимусных мышей перед инокуляцией клеточной линии и распределяли по группам. Распределение по группам осуществляли следующим образом:

группа I: положительный контроль (4 самца+1 самка),

группа II: соединение 2 (2 самца+3 самки) (200 мг/кг, п/о) (показано на фиг. 4),

группа III: соединение 1 (2 самца+3 самки) (50 мг/кг, п/о) (показано на фиг. 3).

Клеточную линию инокулировали бестимусным мышам подкожно в правую заднюю конечность при концентрации $6,25 \times 10^5$ клеток/0,2 мл. Животных наблюдали на появление опухоли ежедневно. Объем опухоли измеряли с использованием формулы $1/2 l \times w^2$ (l = длина опухоли & w = ширина опухоли). Когда был зарегистрирован средний объем опухоли выше 400 мм³, начинали обработку указанными выше лекарственными средствами. Указанные выше лекарственные средства вводили перорально ежедневно в течение 40 дней. Массу тела бестимусных мышей определяли ежедневно перед введением дозы и измерение опухоли осуществляли через день с использованием цифрового штангенциркуля. Выживших животных умерщвляли после завершения введения лекарственных средств в течение 40 дней и собирали органы (опухоль с кожей и печень). У мышей, умерших в ходе эксперимента, собирали опухоль с кожей и печень собирали и хранили в 10% забуференном формалине. Все органы после их сбора посылали на гистопатологию.

Гистопатологические наблюдения: гистопатологический отчет говорит о том, что в группе положительного контроля было обнаружено присутствие подкожной опухоли с инвазией в мышцы у всех животных (5 животных). Соединение 2 при уровне доз 200 мг/кг в течение 7 дней обработки показало клиренс опухоли у всех животных (5/5). Соединение 1 при уровне доз 50 мг/кг в течение 15 дней показало клиренс опухоли у 80% животных (4/5). Таким образом, это говорит о противоопухолевой активности против NCI-H292 (Эрлотиниб-резистентный рак легких).

Преимущества.

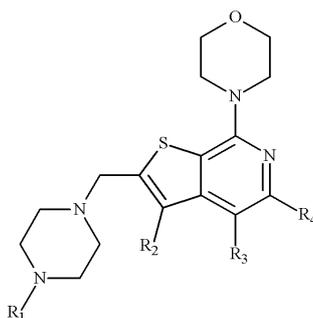
1. Новые соединения 7-(морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридинов формулы I, которые являются полезными в лечении раковых заболеваний у теплокровных видов.

2. Способ обеспечивает получение новых промежуточных соединений.

3. Способ также обеспечивает получение чистых тиено[2,3-с]пиридиновых производных формулы I, удобных для производства в любом масштабе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 7-(Морфолинил)-2-(N-пиперазинил)метилтиено[2,3-с]пиридиновое соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



формула – I

где R₁ представляет собой -S(O)₂R₅;

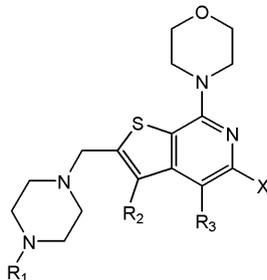
R₂, R₃ и R₄, каждый независимо, представляют собой H, галоген, amino, циано, -нитро, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, арил, необязательно замещенный гидроксилом, гидроксиметилом или amino, или гетероарил, необязательно замещенный H или amino, где гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и

R₅ представляет собой C₁-C₆ алкил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой

- i) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин;
- ii) 5-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин;
- iii) 4-[5-(1H-индазол-4-ил)-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин;
- iv) [3-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]фенил]метанол;
- v) 3-[2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]анилин;
- vi) 4-[5-(1H-индазол-4-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин;
- vii) [3-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]фенил]метанол;
- viii) 3-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]анилин;
- ix) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2-амин;
- x) 5-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-4-амин;
- xi) 5-[3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолино-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамин или
- xii) 5-[4-амино-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-5-ил]пиримидин-2,4-диамин.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы II



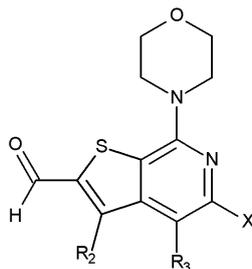
формула – II

где X представляет собой галоген.

4. Соединение по п.3, которое представляет собой

- i) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]-4-нитротieno[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин;
- ii) 4-[5-бром-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин или
- iii) 4-[5-бром-3-метил-2-[(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)метил]тиено[2,3-с]пиридин-7-ил]морфолин.

5. Соединение формулы III



формула-III

где R₂ и R₃ определены в п.1 и

X представляет собой галоген.

6. Соединение по п.5, которое представляет собой

i) 5-бром-3-метил-7-морфолино-4-нитротиено[2,3-с]пиридин-2-карбальдегид;

ii) 5-бром-3-метил-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-2-карбальдегид или

iii) 5-бром-7-морфолинотиено[2,3-с]пиридин-2-карбальдегид.

7. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая:

(а) терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли и

(б) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

8. Применение соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака.

9. Применение по п.8, где рак представляет собой рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак головного мозга или рак яичника.

10. Способ лечения рака, который включает введение перорально, парентерально или ректально человеку эффективного количества противоракового соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

Название клеточной линии	Тип клеточной линии	IC значения (нМ)		
		GDC-0941	Соединение 1	Соединение 2
NCI-H292	Рак легкого	638 (Lit: 750)	836	643
HCC827	Рак легкого	1397 (Lit:1200)	1708	1495
A549	Рак легкого	8776 (Lit: 6800)	3491	2009
MDA-MB-361	Рак молочной железы	114 (Lit: 140)	364	151
MDAMB-231	Рак молочной железы	>10000(Lit: >10000)	4033	9793
MIAPaCa-2	Рак поджелудочной железы	1766	1128	1064
PC3	рак предстательной железы	1048	1439	1060
U-87	Глиома	>10000	5349	10000

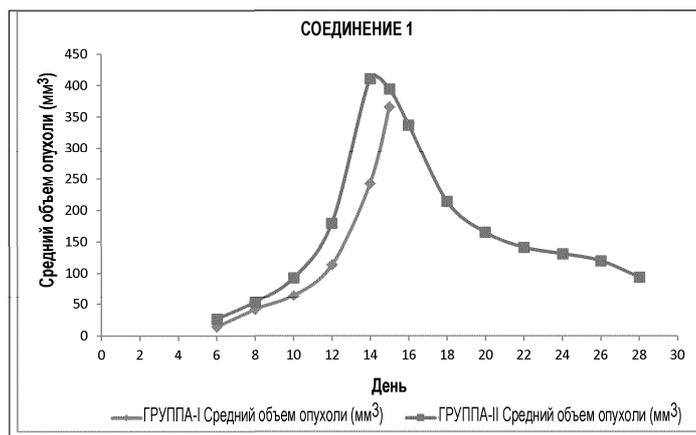
Фиг. 1

Антипролиферативная активность соединения 1 & 2 в различных клеточных линиях солидных опухолей

S. No.	Группа	Количество животных	Исходный объем опухоли (Среднее ± SEM)	Объем опухоли после лечения (Среднее ± SEM)			
				3-ий день	7-ой день	15-ый день	23-ий день
I	Контроль (носитель) (2% аравийская камедь + 2% SLS)	5	273.84 ± 77.35	325.04 ± 63.56	507.48 ± 61.10	1020.8 ± 190.96	2098.8 ± 174.34
II	Соединение 2 (200 мг/кг, п/о)	5	398.39 ± 53.20	355.95 ± 43.13	240.90 ± 22.83	116.41 ± 21.98	35.13 ± 2.07***
III	Соединение 1 (50 мг/кг, п/о)	5	421.27 ± 113.24	387.16 ± 102.90	280.22 ± 76.03	130.82 ± 55.19	40.13 ± 31.89***
IV	Стандарт [Эрлотиниб (50 мг/кг, п/о) + Гемцитабин (120 мг/кг, и/п)]	5	342.47 ± 64.06	322.57 ± 49.75	194.58 ± 27.56	86.28 ± 18.23	20.72 ± 8.91***

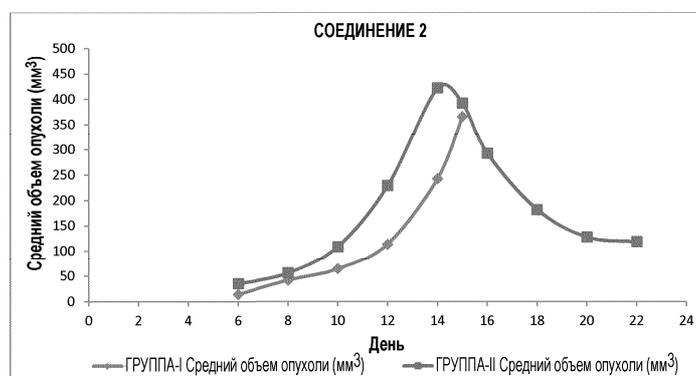
Фиг. 2

Противоопухолевая активность соединения 1 и соединения 2 против опухоли, индуцированной панкреатической клеточной линией MIAPaCa-2 у бестимусных мышей



Фиг. 3

Противоопухолевая активность соединения 1 против опухоли, индуцированной NCI-H292 (рак легкого/Эрлотиниб-резистентный)



Фиг. 4

Противоопухолевая активность соединения 2 против опухоли, индуцированной NCI-H292 (рак легкого/Эрлотиниб-резистентный)

