(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392689 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.21

(22) Дата подачи заявки
2022.03.25

(51) Int. Cl. ***A61P 1/16*** (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОТИЕНОПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DDR

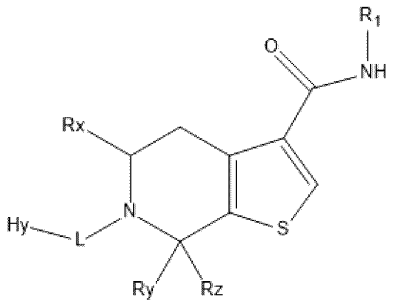
(31) **21165288.8; 21209682.0**
(32) **2021.03.26; 2021.11.22**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2022/057942**
(87) **WO 2022/200580 2022.09.29**

(71) Заявитель:
КЬЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Кардзанига Лаура, Рицци Андреа, Йотти Николо, Ранкати Фабио, Каравайчик Анна, Волек Барбара Каролина, Кларк Дэвид Эдвард, Маллинз Тоби Мэттью Гровер, Найт Кейт Кристофер, Уиттакер Бен Пол, Леванто Стефано (IT)

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), ингибирующим рецепторы домена дискоидина (ингибиторам DDR), к способам получения таких соединений, к содержащим их фармацевтическим композициям и их терапевтическому применению. Соединения по изобретению могут быть полезны, например, в лечении многих расстройств, связанных с механизмами DDR.



202392689 A1

202392689 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578693EA/081

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОТИЕНОПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DDR

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим рецепторы домена дискоидина (ингибиторам DDR), к способам получения таких соединений, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их терапевтическому применению.

Соединения по изобретению могут быть полезны, например, в лечении многих расстройств, связанных с механизмами DDR.

Предпосылки создания изобретения

Рецепторы домена дискоидина (DDR) представляют собой трансмембранные рецепторные тирозинкиназы (RTK) типа I. DDR семейство включает два различающихся между собой члена, DDR1 и DDR2.

DDR являются уникальными рецепторами среди других членов надсемейства RTK, поскольку DDR активируются коллагеном, тогда как другие члены надсемейства RTK обычно активируются растворимыми пептидоподобными факторами роста (см. Vogel, W. (1997) Mol. Cell 1, 13-23; Shrivastava A. Mol Cell. 1997; 1:25-34.). Более того, DDR являются необычными RTK еще и потому, что они образуют лиганд-независимые стабильные димеры, которые не связаны ковалентно (см. Noordeen, N.A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744-22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009; 385:432-445).

Подсемейство DDR1 состоит из пяти мембраносвязанных изоформ, а подсемейство DDR2 представлено одним белком. Все пять изоформ DDR1 имеют общие внеклеточные и трансмембранные домены, но различаются цитоплазматической областью (см. Valiathan, R.R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295-321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321-1323).

Было обнаружено, что семейство рецепторов DDR вовлечено в ряд фиброзных заболеваний, таких как легочный фиброз и, в частности, идиопатический легочный фиброз (IPF). Первые доказательства защитной роли делеции DDR1 при фиброзе легких были получены в 2006 г. исследовательской группой доктора Фогеля (см. Avavi-Green C, Am

J Respir Crit Care Med 2006; 174:420-427). Авторы продемонстрировали, что мыши с делецией DDR1 были в значительной степени защищены от блеомицин (BLM)-индуцируемых повреждений. Кроме того, экспансия миофибробластов и апоптоз у этих животных были намного ниже по сравнению с их аналогами дикого типа. Отсутствие воспаления у мышей с нокаутом было подтверждено количеством клеток в лаваже и цитокинов в ELISA. Эти результаты показали, что экспрессия DDR1 является предпосылкой для развития воспаления и фиброза легких.

Дефицит или подавление DDR2 снижает блеомицин-индуцируемый фиброз легких (см. Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J et al. Mol Ther 2016; 24:1734-1744). Zhao et al. продемонстрировали, что DDR2 играет критическую роль в индукции фиброза и ангиогенеза в легких, в частности, что DDR2 синергетически взаимодействует с трансформирующим фактором роста (TGF)-β, вызывая дифференцировку миофибробластов. Кроме того, они показали, что лечение пораженных мышей специфической миРНК против DDR2 показало терапевтическую эффективность против фиброза легких. Во второй публикации Jia et al показали, что мыши, лишенные DDR2, защищены от блеомицин-индуцируемого фиброза легких (см. Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018; 59:295-305). Кроме того, фибробласты с отсутствием DDR2 значительно более склонны к апоптозу, чем фибробласты дикого типа, что подтверждает парадигму, согласно которой устойчивость фибробластов к апоптозу имеет решающее значение для прогрессирования фиброза.

Некоторые соединения описаны в литературе как антагонисты DDR1 или DD2.

WO 2016064970 (Guangzhou) описывает тетрагидроизохинолин-7-карбоксамиды в качестве селективных ингибиторов DDR1, полезных в качестве терапевтических средств для профилактики и лечения воспаления, фиброза печени, фиброза почек, фиброза легких, кожных рубцов, атеросклероза и рака.

Следует отметить, что антагонизм к рецепторам DDR может быть полезен для лечения фиброза и заболеваний, расстройств и состояний, возникающих в результате фиброза, и даже более того,

антагонизм к обоим рецепторам DDR1 и DDR2 может быть особенно эффективным при лечении вышеуказанных заболеваний, расстройств и состояний.

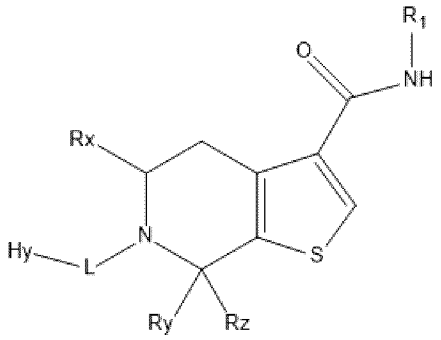
В последние годы было предпринято несколько попыток разработки новых антагонистов рецепторов DDR1 и DDR2, пригодных для лечения ряда заболеваний, и некоторые из этих соединений показали эффективность также у людей.

Несмотря на приведенный выше предшествующий уровень техники, остается потенциал для разработки селективных ингибиторов обоих рецепторов DDR1 и DDR2, полезных для лечения связанных с нарушением регуляции рецепторов DDR заболеваний или состояний, относящихся к респираторным заболеваниям, в частности, идиопатического легочного фиброза (IPF), которые можно вводить ингаляционным путем и которые характеризуются хорошим ингаляционным профилем, который соответствует хорошей активности в легких, хорошей задержке в легких и низкой метаболической стабильности, чтобы минимизировать системное воздействие и связанные с этим проблемы безопасности.

В этом направлении авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили новый ряд соединений общей формулы (I), описанных ниже, которые решают проблему обеспечения ингибиторов рецепторов DDR1 и DDR2 для введения путем ингаляции, которые активны в качестве селективных ингибиторов рецепторов DDR1 и DDR2 относительно других человеческих протеинкиназ. Такие соединения демонстрируют высокую активность, хороший ингаляционный профиль, низкую метаболическую стабильность, низкую системную экспозицию, повышенную безопасность и переносимость.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

где

Rx, **Ry** и **Rz** независимо представляют собой H или $-(C_1-C_4)$алкил;

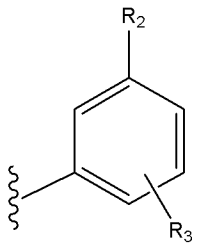
L выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$ и $-CH_2-$;

Hy представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-(C_1-C_4)$алкила, атомов галогенов, циано, $-O-(C_1-C_4)$алкила, $-O-(C_1-C_4)$алкилен-OH, $-O-(C_1-C_4)$алкилен-$O-(C_1-C_4)$алкила, $-O-(C_1-C_4)$алкилен-гетероциклоалкила, $-(C_1-C_4)$алкилен-NR_4R_5, $-(C_1-C_6)$галогеналкила и гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более $-(C_1-C_4)$алкилом, или **Hy** представляет собой бициклический частично насыщенный гетероарил;

R_1 выбран из группы, состоящей из следующих:

- **Het** представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-(C_1-C_4)$алкила, $-(C_1-C_4)$галогеналкила, циклоалкила, необязательно замещенного одним или более $-(C_1-C_6)$галогеналкилом, $-O-(C_1-C_4)$галогеналкила, $-O-(C_1-C_4)$алкила, $-(C_1-C_4)$алкилен-OH, $-(C_1-C_4)$алкилен-NR_4R_5, гетероциклоалкила, $-(C_1-C_4)$алкилен-арила и арила, где указанный арил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из $-(C_1-C_4)$алкила и атомов галогенов, и

- **X**



(X)

где

R_2 представляет собой H или выбран из группы, состоящей из -O(C_1-C_4)галогеналкила, атомов галогенов, -O-циклоалкила и -(C_1-C_4)галогеналкила;

R_3 представляет собой H или выбран из группы, состоящей из атомов галогенов, циано, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_4)алкилом, -(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкил-$(CH_2)_n$-NR_4R_5, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_6, -O(C_1-C_4)алкила, -O(C_1-C_4)галогеналкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-OH, гетероарила, необязательно замещенного -(C_1-C_4)алкилом, -O-(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -O-(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила и -O-гетероциклоалкила, где каждый указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -(C_1-C_4)алкила, оксо, атомов галогенов, -C(O)-(C_1-C_4)алкила и гетероциклоалкила;

n имеет значение 0, 1 или 2;

R_4 представляет собой H или -(C_1-C_4)алкил;

R_5 представляет собой H или -(C_1-C_4)алкил;

R_6 выбран из группы, состоящей из -гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила и -(C_1-C_4)алкилен-OH;

и его фармацевтически приемлемым солям.

Во втором аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

В третьем аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям или к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, для применения в качестве лекарственного средства.

Еще в одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям или к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, для применения в профилактике и/или лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисрегуляцией DDR.

Еще в одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям или к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, для применения в профилактике и/или лечении фиброза и/или заболеваний, расстройств или состояний, которые включают фиброз.

Еще в одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям или к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, для применения в профилактике и/или лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).

Подробное описание изобретения

Определения

Если не указано иное, предполагается, что соединение формулы (I) по настоящему изобретению включает также его стереоизомеры, таутомеры или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Если не указано иное, предполагается, что соединение формулы (I) по настоящему изобретению включает также соединения формулы (Ia), (Iaa), (Iab), (Iaa') (Iab'), (Ib), (Iba), (Ibb).

Термин "фармацевтически приемлемые соли" в контексте настоящей заявки относится к производным соединений формулы (I), где исходное соединение соответствующим образом модифицировано путем преобразования любой из свободных кислотных или основных групп, если они присутствуют, в соответствующую аддитивную соль с любым основанием или кислотой, которые обычно считаются фармацевтически приемлемыми.

Таким образом, подходящие примеры указанных солей могут включать аддитивные соли, полученные путем взаимодействия минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как аминогруппы, а также аддитивные соли, полученные путем взаимодействия минеральных или органических оснований с кислотными остатками, такими как карбоксильные группы.

Катионы неорганических оснований, которые можно соответствующим образом использовать для получения солей, включают ионы щелочных или щелочноземельных металлов, таких как калий,

натрий, кальций или магний.

Соединения, полученные путем взаимодействия основного соединения, действующего как основание, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, включают, например, соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Сольват может включать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя.

Термин «стереоизомер» относится к изомерам одинакового строения, отличающимся расположением атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров.

Термин «энантиомер» относится к одному из пары молекулярных видов, которые являются зеркальным отображением друг друга и не совпадают при наложении.

Символы «R» и «S» означают конфигурацию заместителей вокруг хирального атома (атомов) углерода. Изомерные дескрипторы «R» и «S» используются, как описано в настоящей заявке, для обозначения конфигурации атома(атомов) относительно основной молекулы и предназначены для использования, как определено в литературе (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68: 2193-2222 (1996)).

Термин «диастереомер» относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

Термин «рацемат» или «рацемическая смесь» относится к композиции, состоящей из эквимолярных количеств двух энантиомерных соединений, где композиция лишена оптической активности.

Термин «таутомер» относится к каждому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются за счет миграции атома или группы внутри молекулы.

Термин «галоген» или «атомы галогена» в контексте настоящей заявки включает атом фтора, хлора, брома и йода.

Термин "(C_x-C_y)алкил", где x и y представляют собой целые числа, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от x до y атомов углерода. Таким образом, когда x имеет значение 1, а y имеет значение 4, например, термин включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин "(C_x-C_y)алкилен", где x и y представляют собой целые числа, относится к C_x-C_yалкильному радикалу, имеющему в общей сложности две ненасыщенные валентности, такому как двухвалентный метиленовый радикал.

Термин "(C_x-C_y)алкилен-OH" относится к алкилену, связанному с OH группой.

Термин "(C_x-C_y)алкилен-арил" относится к алкилену, связанному с арильной группой.

Термин "O(C_x-C_y)алкил", где x и y представляют собой целые числа, относится к определенным выше "(C_x-C_y)алкильным" группам, где атом углерода связан с атомом кислорода.

Термин "(C_x-C_y)галогеналкил", где x и y представляют собой целые числа, относится к определенным выше "(C_x-C_y)алкильным" группам, где один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Примеры указанных "(C_x-C_y)галогеналкильных" групп, таким образом, могут включать галогенированные, поли-галогенированные и полностью галогенированные алкильные группы, где все атомы водорода замещены атомами галогена, например, трифторметил.

Термин "O(C_x-C_y)галогеналкил", где x и y представляют собой целые числа, относится к определенным выше "(C_x-C_y)галогеналкильным" группам, где атом углерода связан с атомом кислорода.

Примеры указанных “O(C_x-C_y)галогеналкильных” групп, таким образом, могут включать галогенированные, поли-галогенированные и полностью галогенированные Оалкильные группы, где все атомы водорода замещены атомами галогена, например, трифторметокси.

Термин “арил” относится к моноциклическим углеродным кольцевым системам, которые имеют 6 кольцевых атомов, где кольцо является ароматическим. Примеры подходящих арильных моноциклических кольцевых систем включают, например, фенил.

Термин "гетероарил" относится к моно- или бициклической ароматической группе, содержащей один или несколько гетероатомов, выбранных из S, N и O, и включает группы, имеющие два таких моноциклических кольца, или одно такое моноциклическое кольцо и одно моноциклическое арильное кольцо, которые являются конденсированными посредством общей связи.

Термин "частично насыщенный гетероарил" относится к бициклической группе, содержащей один или несколько гетероатомов, выбранных из S, N и O, и включает моноциклический гетероарил, конденсированный с моноциклическим гетероциклоалкильным кольцом. Примеры подходящего полуненасыщенного гетероарила включают, например, 5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-ил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил.

Термин “гетероциклоалкил” относится к насыщенной моно- или бициклической кольцевой системе из 3-12 кольцевых атомов, включающей один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S или O. Примеры гетероциклоалкила включают пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и пиперидинил. Указанный гетероциклоалкил может быть дополнительно необязательно замещен в доступных положениях в кольце, а именно по атому углерода или гетероатому, доступному для замещения. Замещение может быть по атому углерода, включая спиро-дизамещение, с образованием бициклической системы, где два гетероциклоалкильных кольца, или одно гетероциклоалкильное и одно циклоалкильное кольцо, связаны через один атом углерода. Замещение может быть также по двум смежным атомам углерода с образованием дополнительного конденсированного 4-6-членного

гетероциклоалкильного кольца. Примеры спиро-колец включают, но не ограничиваются этим, например, 6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил; и 2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]деканил. Кроме того, указанный гетероциклоалкил может представлять собой диазабицикло-кольцо, азабицикло-кольцо или циклический карбонат. Примеры диазабицикло-кольца включают, но не ограничиваются этим, например, 5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил и 6-метил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил; примеры азабицикло-кольца включают, но не ограничиваются этим, например, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил; примеры подходящих циклических карбонатов включают, например, 1,3-диоксалан-2-one и 4-метил-1,3-диоксол-2-он.

Термин "гетероциклоалкил(C_x-C_y)алкил" относится к гетероциклоалкилу, связанному с "(C_x-C_y)алкильной" группой, определенной выше.

Термин "O-гетероциклоалкил" относится к гетероциклоалкилу, связанному с атомом кислорода.

Термин "(C_x-C_y)алкилен-гетероциклоалкил" относится к гетероциклоалкильному кольцу, связанному с алкиленовой группой, которые оба являются такими, как определено выше.

Термин "O-(C_x-C_y)алкилен-OH" относится к "(C_x-C_y)алкилен-OH" группе, определенной выше, где алкилен связан с атомом кислорода.

Термин "O-(C_x-C_y)алкилен-O-(C_x-C_y)алкил" относится к "(C_x-C_y)алкилу", определенному выше, где алкил связан с "-O-(C_x-C_y)алкилом", определенным выше, через атом кислорода.

Термин "O-(C_x-C_y)алкилен-гетероциклоалкил" относится к (C_x-C_y)алкилен-гетероциклоалкилу, определенному выше, связанному с атомом кислорода.

Термин "-C(O)-(C_x-C_y)алкил" относится к "(C_x-C_y)алкильной" группе, определенной выше, где алкил связан с -C(O)- группой.

Термин "(C_x-C_y)алкилен-гетероциклоалкил-$(CH_2)_n$-NR_xR_y" относится к гетероциклоалкилу, определенному выше, непосредственно связанному с "(C_x-C_y)алкиленом", определенным выше. Гетероциклоалкил также связан с азотом NR_xR_y, где x и y представляют собой целые числа, через -$(CH_2)_n$-, где n представляет собой целое

число. Термин "(C_x-C_y)алкилен-NR_xR_y" относится к "(C_x-C_y)алкилену", определенному выше, связанному с азотом NR_xR_y, где x и y представляют собой целые числа.

Термин "O-(C_x-C_y)алкилен-NR_xR_y" относится к "O-(C_x-C_y)алкилену", определенному выше, связанному с NR_xR_y, где x и y представляют собой целые числа.

Термин "O-(C_x-C_y)алкилен-O-(C_x-C_y)алкил" относится к "(C_x-C_y)алкилу", описанному выше, связанному с "O-(C_x-C_y)алкиленом", описанным выше, через атом кислорода.

Связь, направленная на волнистую или изогнутую линию, например

, как используется в структурных формулах в настоящей заявке, показывает связь, которая является точкой присоединения группы или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

При ссылке на заместители предполагается, что тире ("-"), которое не находится между двумя буквами, словами или символами, представляет собой точку присоединения для таких заместителей.

Карбонильная группа в настоящей заявке предпочтительно представлена как -C(O)-, в качестве альтернативы другим общепринятым представлениям, таким как -CO-, -(CO)- или -C(=O)-.

Когда в соединениях формулы (I) присутствуют основные аминогруппы, могут присутствовать физиологически приемлемые анионы, выбранные из хлорида, бромида, иодида, трифторацетата, формиата, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тартрата, оксалата, сукцината, бензоата, п-толуолсульфоната, памоата и нафталиндисульфоната. Подобным образом, когда присутствуют кислотные группы, также могут присутствовать соли соответствующих физиологических катионов, например, включая ионы щелочных или щелочноземельных металлов.

Термин "полумаксимальная ингибирующая концентрация" (IC50) означает концентрацию конкретного соединения или молекулы, необходимую для достижения 50% ингибирования биологического процесса in vitro.

Термин "Ki" означает константу диссоциации комплекса фермент-ингибитор, выраженную в молярных единицах. Это показатель

аффинности связывания между ингибитором и рецепторами DDR1 или DDR2.

Как указано выше, настоящее изобретение относится к ряду соединений, представленных общей формулой (I), подробно описанных ниже, которые обладают ингибирующей активностью в отношении рецепторов DDR1 и DDR2. Антагонизм к рецепторам DDR1 и DDR2 может быть особенно эффективным при лечении тех заболеваний, в которых играют роль рецепторы DDR, таких как фиброз и заболевания, расстройства и состояния, связанные с фиброзом.

Действительно, как подробно описано в экспериментальной части ниже, соединения формулы (I) по настоящему изобретению способны действовать как антагонисты как рецепторов DDR1, так и рецепторов DDR2 существенным и эффективным образом. В частности, в Таблице 6 ниже показано, что для соединений по настоящему изобретению как аффинность к рецепторам DDR1 и DDR2, так и ингибирующая активность в отношении рецепторов DDR1 и DDR2 являются ниже примерно 80 нМ, соответственно, в анализах связывания (выражена как Ki) и клеточных анализах (выражена как IC50). Это подтверждает, что соединения формулы (I) способны проявлять антагонизм в отношении двух изоформ рецепторов DDR, преимущественно вовлеченных в фиброз и заболевания, возникающие в результате фиброза. Соответственно, соединения формулы (I) можно использовать для лечения фиброза, в частности легочного фиброза, когда влвлечены DDR1 и DDR2.

Как указано в той же экспериментальной части, Таблица 7, данные демонстрируют, что, в отличие от соединения C1, характеризующегося замещением группой -C(O)NH- в α-положении относительно серы вместо β-положения, как в примере 1 по настоящему изобретению, присутствие указанного выше замещения в β-положении в соединениях по настоящему изобретению неожиданно и замечательно определяет соответствующее повышение ингибирующей активности в отношении рецепторов DDR1 и DDR2.

В качестве дополнительного доказательства, наоборот, для соединения C2, характеризующегося одновременно группой -C(O)NH-, замещающей тиенильное кольцо, связанной в α-положении относительно серы, и группой Hy, замещающей тетрагидропиридильное кольцо,

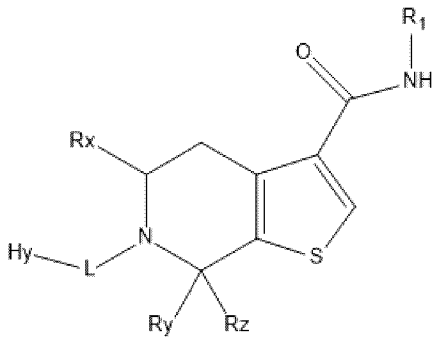
связанной через спейсер с азотом в положении 5, в Примере 1 настоящего изобретения, присутствие группы -C(O)NH-, замещающей тиенильное кольцо, связанной в β-положении относительно серы, и группы Ну, замещающей тетрагидропиридильное кольцо, связанной через спейсер с атомом азота в положении 6, в соединениях по настоящему изобретению неожиданно и примечательно определяет соответствующее повышение ингибирующей активности в отношении рецепторов DDR1 и DDR2.

Соединения по настоящему изобретению предпочтительно обладают очень высокой активностью, и их можно вводить человеку в более низкой дозе по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники, таким образом уменьшая неблагоприятные явления, которые обычно возникают при введении более высоких доз лекарственного средства.

В дополнение к тому, что они обладают выраженной ингибирующей активностью в отношении обоих рецепторов DDR1 и DDR2, соединения по настоящему изобретению также характеризуются хорошим ингаляционным профилем, что позволяет эффективно воздействовать на легочный компартмент и в то же время иметь низкую метаболическую стабильность, обеспечивающую возможность сведения к минимуму недостатков, связанных с системной экспозицией, таких как проблемы безопасности и переносимости.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению особенно ценятся специалистами в данной области при рассмотрении подходящих и эффективных соединений, пригодных для лечения фиброза, в частности идиопатического легочного фиброза, вводимых ингаляционным путем и характеризующихся хорошим ингаляционным профилем, что соответствует хорошей активности в легких, хорошего удерживания в легких и низкой метаболической стабильности, что сводит к минимуму системную экспозицию и связанные с этим проблемы безопасности.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I)



(I)

где

Rx, **Ry** и **Rz** независимо представляют собой H или -(C_1-C_4)алкил;

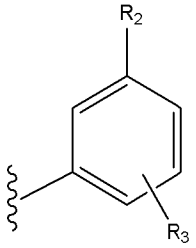
L выбран из группы, состоящей из -C(O)- и -CH_2-;

Hy представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -(C_1-C_4)алкила, атомов галогенов, циано, -O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-OH, -O-(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -(C_1-C_6)галогеналкила и гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_4)алкилом, или **Hy** представляет собой бициклический частично насыщенный гетероарил;

R_1 выбран из группы, состоящей из следующих:

- **Het** представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -(C_1-C_4)алкила, -(C_1-C_4)галогеналкила, циклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_6)галогеналкилом, -O-(C_1-C_4)галогеналкила, -O-(C_1-C_4)алкила, -(C_1-C_4)алкилен-OH, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-арила и арила, где указанный арил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -(C_1-C_4)алкила и атомов галогенов, и

- **X**



(X)

где

R_2 представляет собой H или выбран из группы, состоящей из -

O(C_1-C_4)галогеналкила, атомов галогенов, -O-циклоалкила и -(C_1-C_4)галогеналкила;

R_3 представляет собой H или выбран из группы, состоящей из атомов галогенов, циано, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_4)алкилом, -(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкил-$(CH_2)_n$-NR_4R_5, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_6, -O(C_1-C_4)алкила, -O(C_1-C_4)галогеналкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-OH, гетероарила, необязательно замещенного -(C_1-C_4)алкилом, -O-(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -O-(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила и -O-гетероциклоалкила, где каждый указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -(C_1-C_4)алкила, оксо, атомов галогенов, -C(O)-(C_1-C_4)алкила и гетероциклоалкила;

n имеет значение 0, 1 или 2;

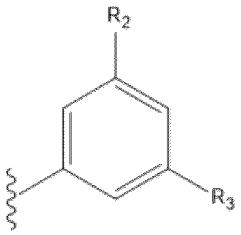
R_4 представляет собой H или -(C_1-C_4)алкил;

R_5 представляет собой H или -(C_1-C_4)алкил;

R_6 выбран из группы, состоящей из -гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила и -(C_1-C_4)алкилен-OH;

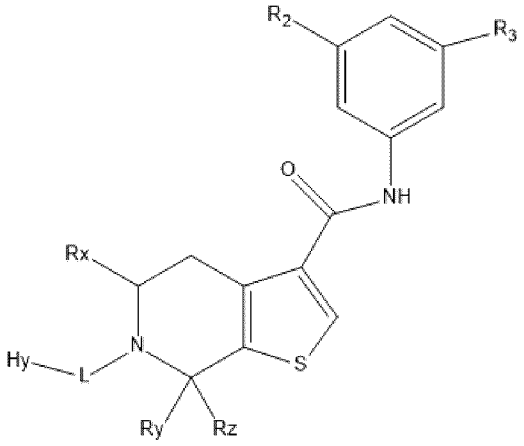
и его фармацевтически приемлемым солям.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I), где **R_1** представляет собой **X′**



(X′),

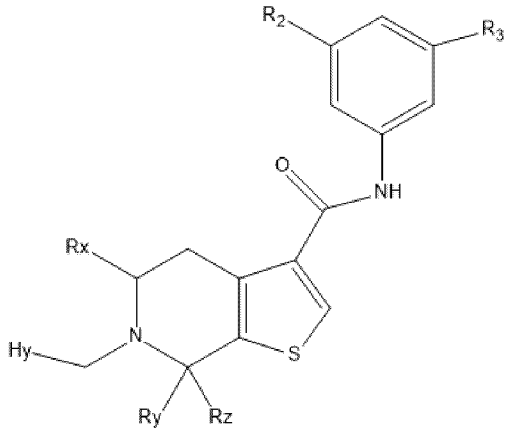
представленному формулой (Ia)



(Ia)

где **Rx, Ry, Rz, L, Hy, R_2 и R_3** имеют значение, определенное выше.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), где **L** представляет собой $-CH_2-$, представленному формулой (Iaa)



(Iaa)

где **Rx, Ry, Rz, Hy, R_2** и **R_3** имеют значение, определенное выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iaa), где **Hy** выбран из группы, состоящей из имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, имидазо[1,2-a]пиразин-3-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ила, 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила и имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ила.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iaa), где **R_2** представляет собой трифторметил и трифторметокси.

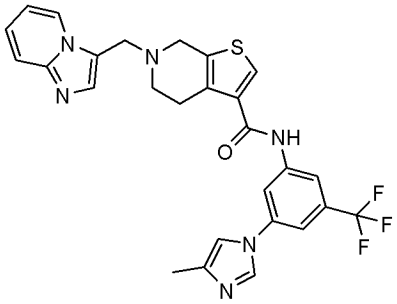
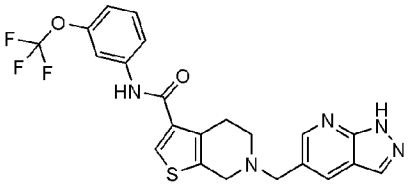
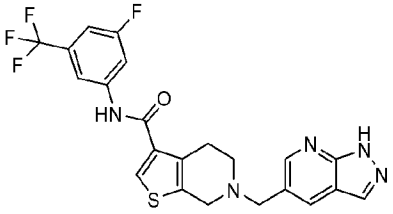
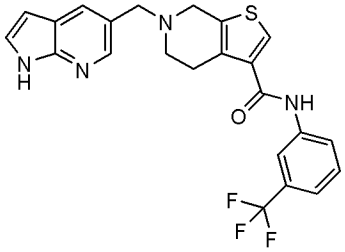
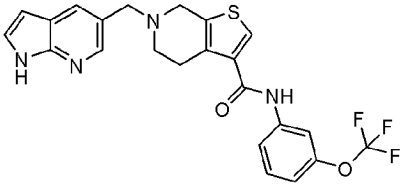
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iaa), где **R_3** представляет собой H или выбран из группы, состоящей из 4-метил-1H-имидазол-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 2-(пирролидин-1-ил)этокси и фтора.

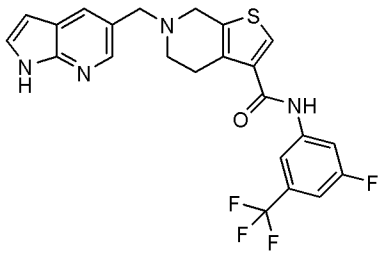
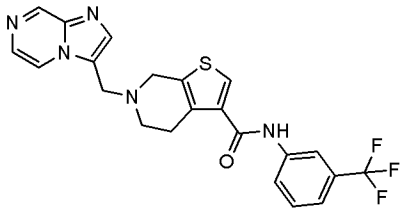
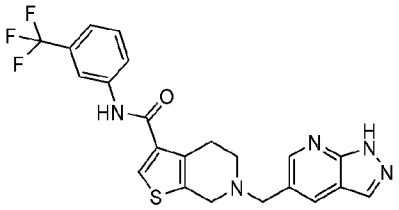
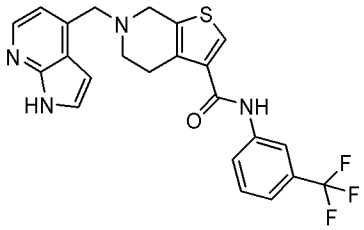
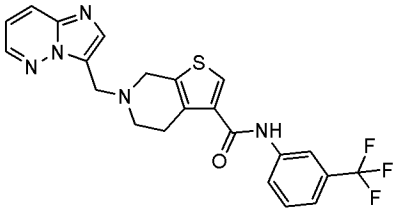
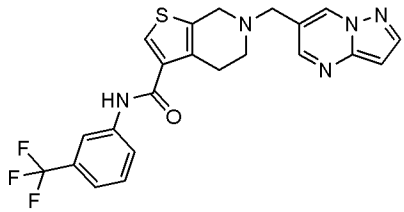
В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iaa), где **Hy** выбран из группы, состоящей из 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, **R_2** выбран из группы, состоящей из трифторметокси и трифторметила, **R_3** представляет собой H или выбран из группы, состоящей из фтора, (R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метила и 2-(пирролидин-1-ил)этокси.

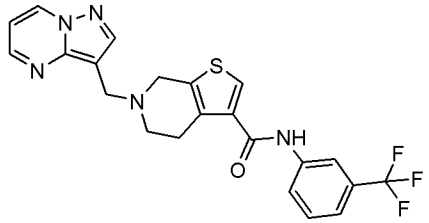
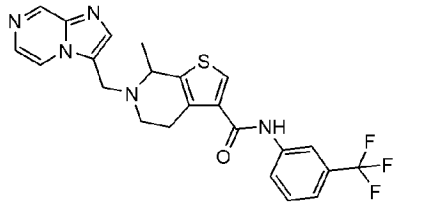
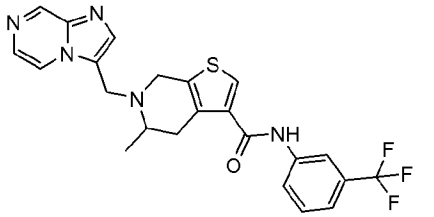
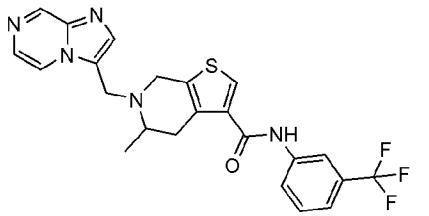
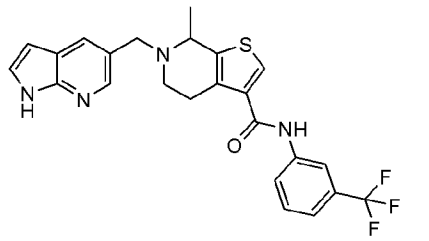
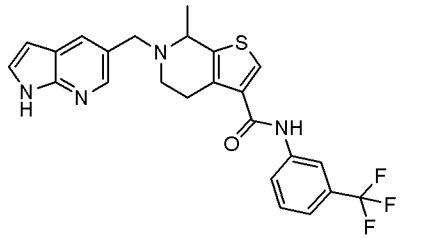
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к по меньшей мере одному из соединений формулы (Iaa), перечисленных в Таблице 1 ниже, и его фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения являются особенно активными в отношении рецепторов DDR1 и DDR2, как показано в Таблице 6.

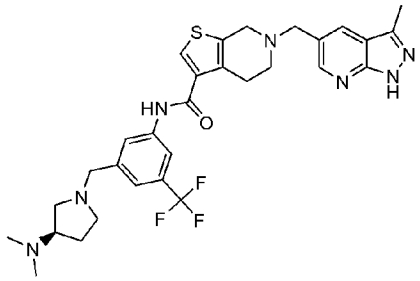
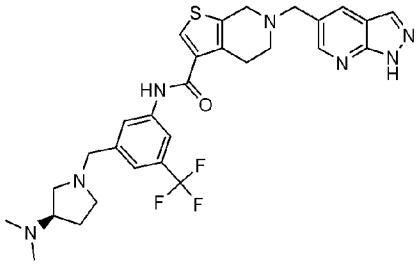
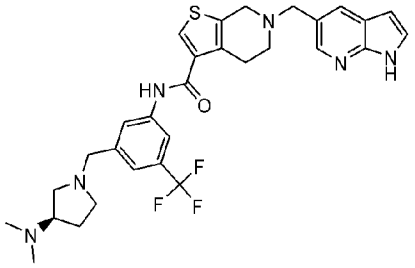
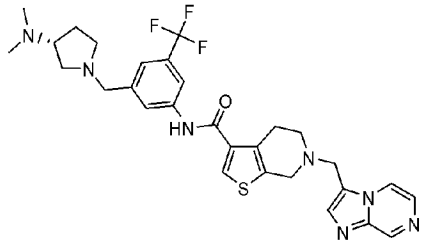
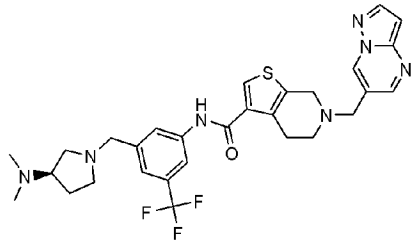
Таблица 1

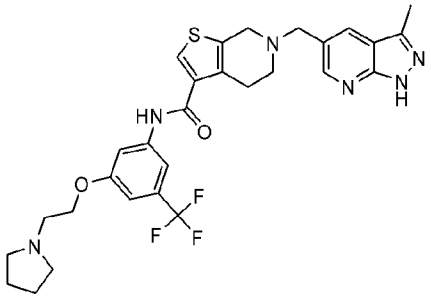
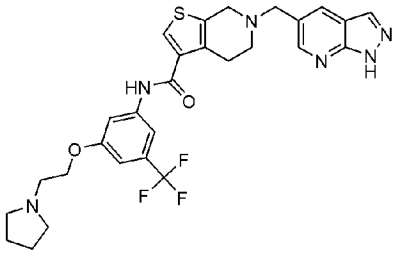
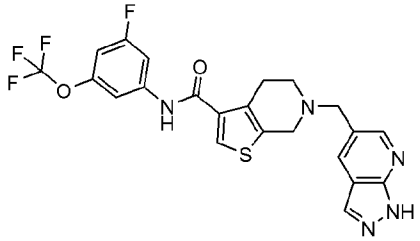
Перечень соединений формулы (Iaa)

Пример №	**Структура**	**Химическое название**
65		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
66		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
67		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
69		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
72		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

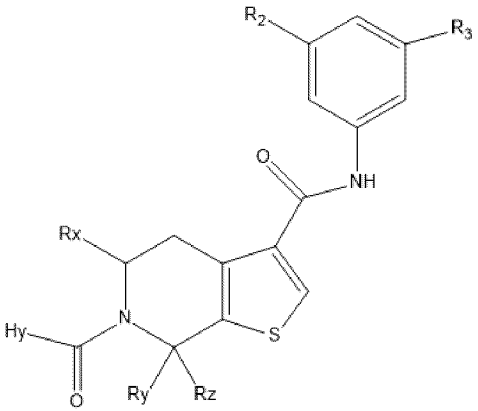
73		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
84		6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
85		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
86		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
87		6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
88		6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

89		6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
103		6-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-илметил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
104		6-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
105		6-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
106		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
107		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид

157		(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
158		(R)-6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
159		(R)-6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
160		(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
161		(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

163		6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
164		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
174		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), где **L** представляет собой -C(O)-, представленному формулой (Iab)



(Iab)

где **Rx**, **Ry**, **Rz**, **Hy**, R_2 и R_3 имеют значение, определенное выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее

изобретение относится к соединению формулы (Iab), где **Hy** выбран из группы, состоящей из имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, имидазо[1,2-a]пиразин-3-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-ила, имидазо[1,2-b]пиридазин-3,6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 5-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(2-гидроксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ила.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iab), где $\mathbf{R_2}$ выбран из группы, состоящей из трифторметила и трифторметокси.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iab), где $\mathbf{R_3}$ представляет собой H или выбран из группы, состоящей из 4-метил-1H-имидазол-1-ила, фтора, пирролидин-1-илметила, (диметиламино)метила, 3-(морфолинометил), 2-морфолиноэтокси, 4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метила, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метила, 2-(диметиламино)этокси, 2-(пирролидин-1-ил)этокси, (2-гидроксиэтил)(метил)амино)метила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, (2-метоксиэтил)(метил)амино)метила, (4-ацетилпиперазин-1-ил)метила, (4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метила, (пиперидин-1-ил)метила, (3-фторпирролидин-1-ил)метила, азетидин-1-илметила, метил(оксетан-3-ил)амино)метила, (4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метила, (3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)метила, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонила, циано, 4-метилпиперазин-1-ила, N-морфолинила, гидроксиметила, (4-

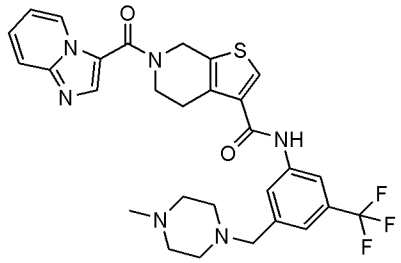
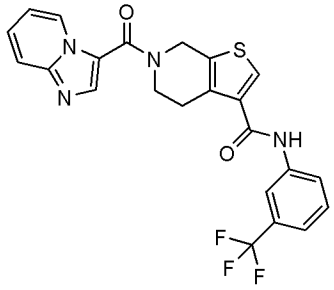
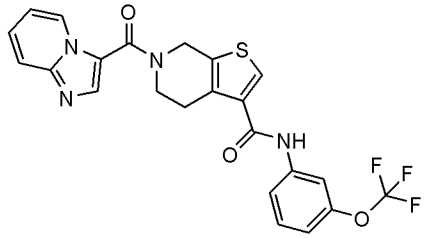
метилпиперазин-1-ил)метила и (1-метилпирролидин-3-ил)окси.

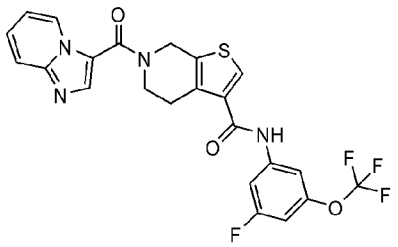
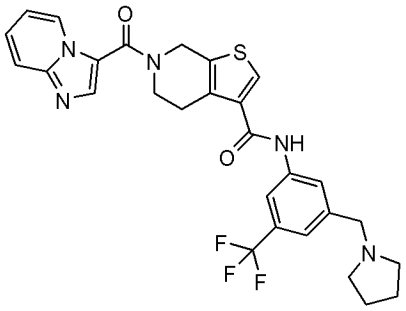
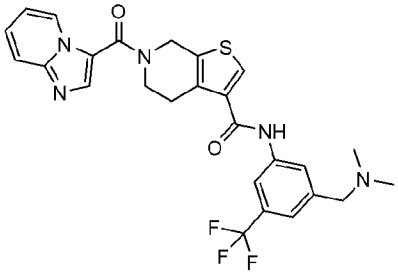
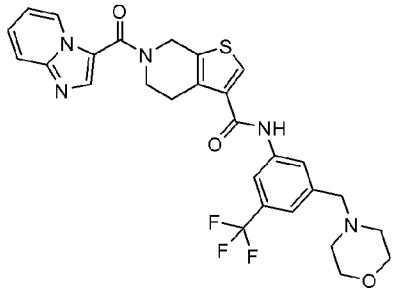
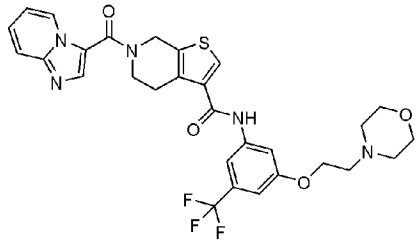
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iab), где **Hy** выбран из группы, состоящей из 6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(2-гидроксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила и 6-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, $\mathbf{R_2}$ представляет собой трифторметил, и $\mathbf{R_3}$ H.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к по меньшей мере одному из соединений формулы (Iab), перечисленных в Таблице 2 ниже, и его фармацевтически приемлемым солям.

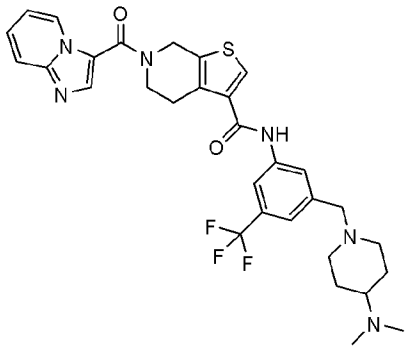
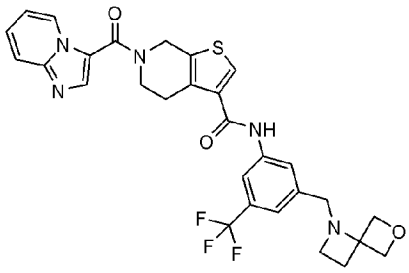
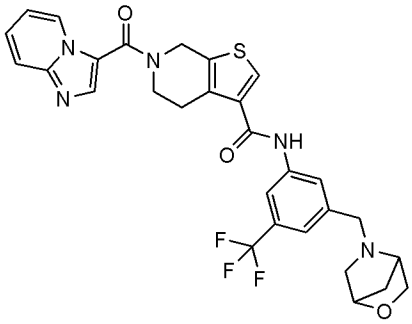
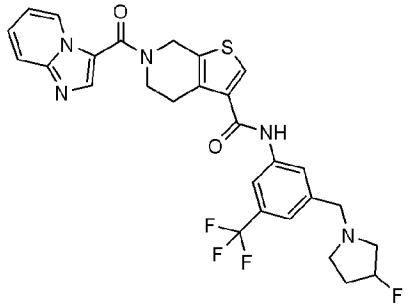
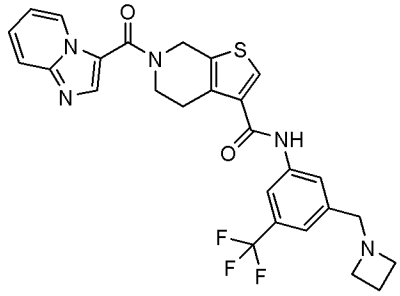
Таблица 2

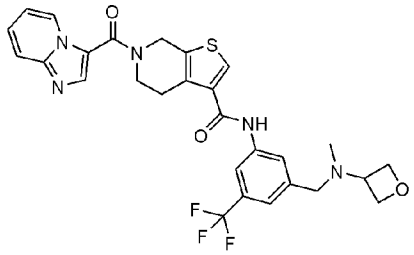
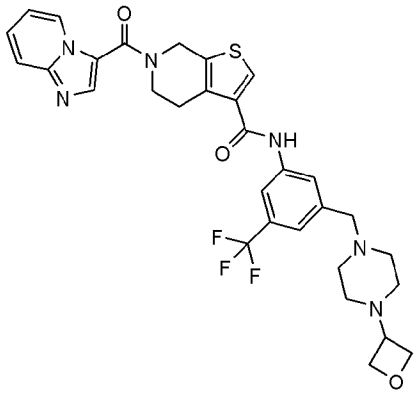
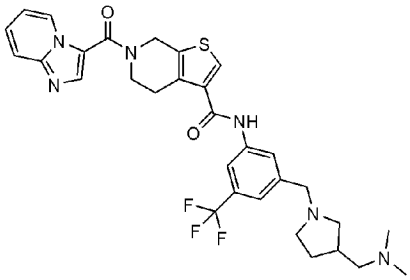
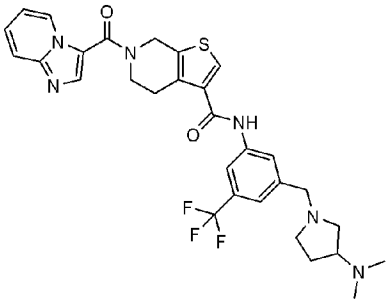
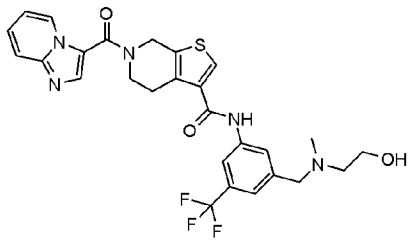
Перечень соединений формулы (Iab)

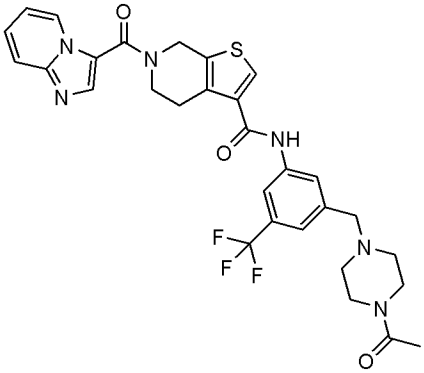
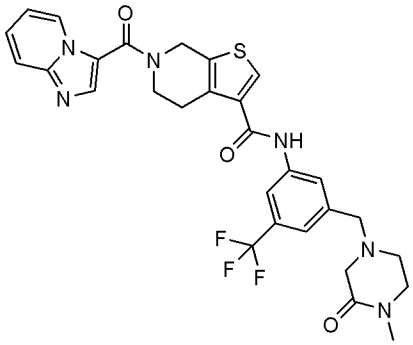
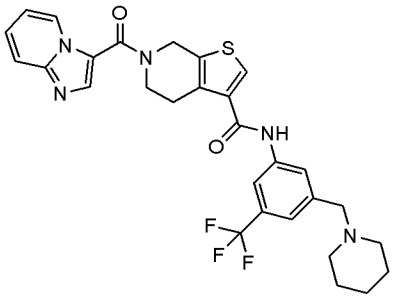
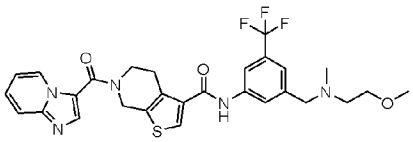
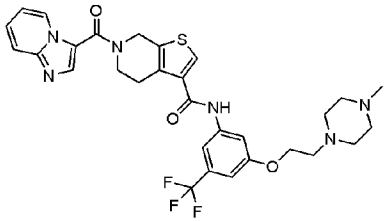
Пример №	**Структура**	**Химическое название**
1		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
7		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
8		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

10		N-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
11		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(пирролидин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
19		N-(3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
20		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
24		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-морфолиноэтокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

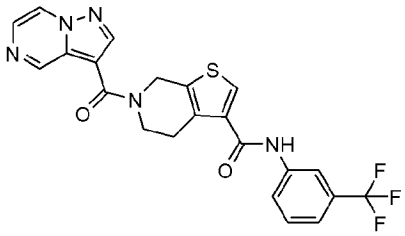
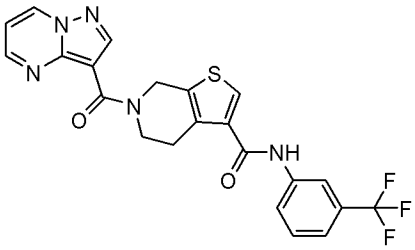
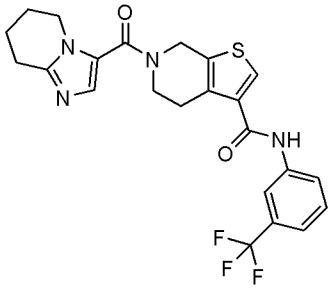
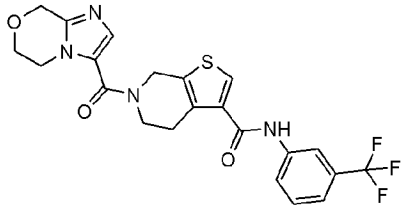
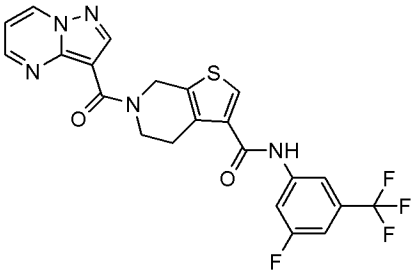
25		N-(3-(2-(диметиламино)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
26		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
44		(S)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
45		(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
46		N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

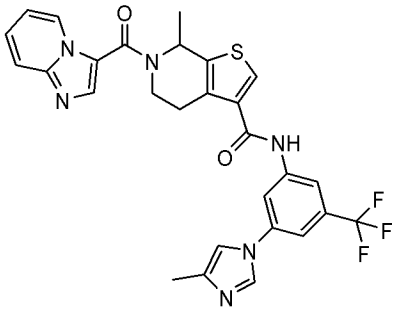
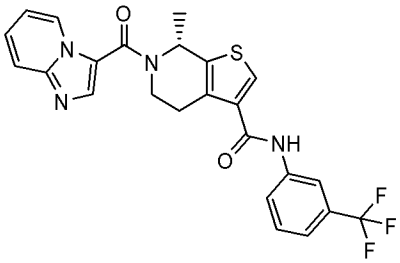
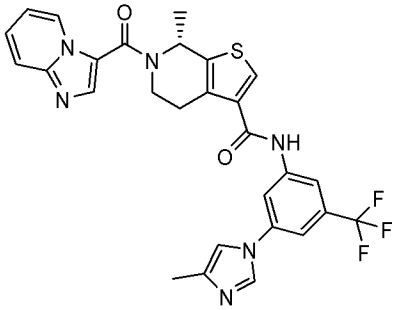
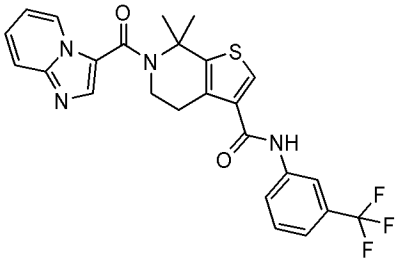
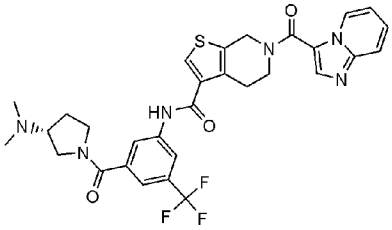
48		N-(3-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
49		N-(3-((6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
50		N-(3-((2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
51		N-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
52		N-(3-(азетидин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

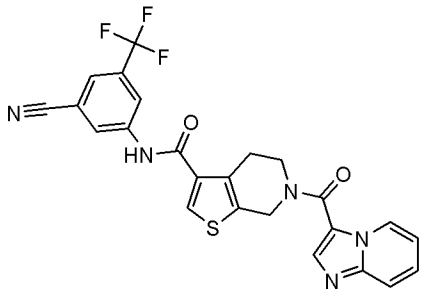
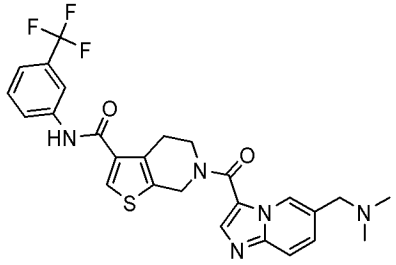
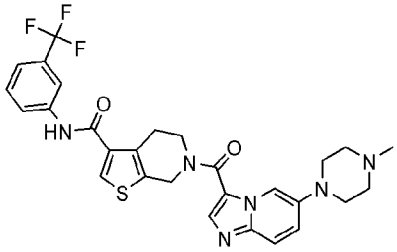
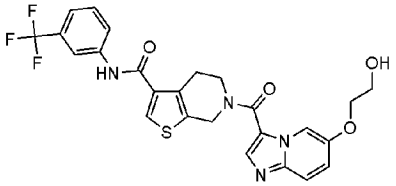
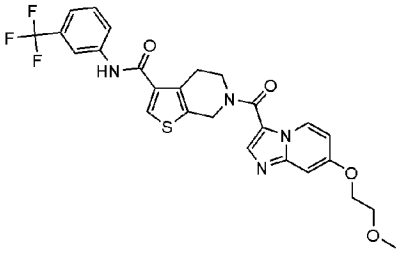
53		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
54		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
55		N-(3-((3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
56		N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
57		N-(3-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

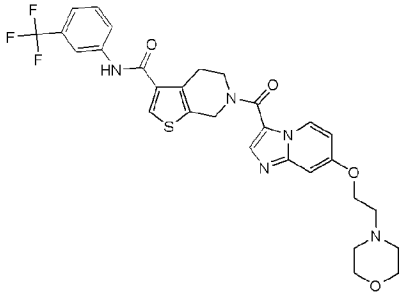
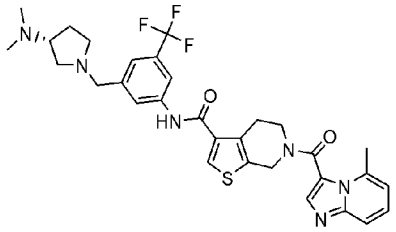
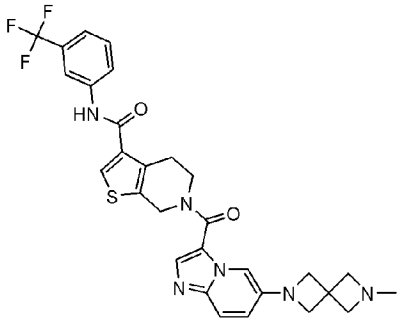
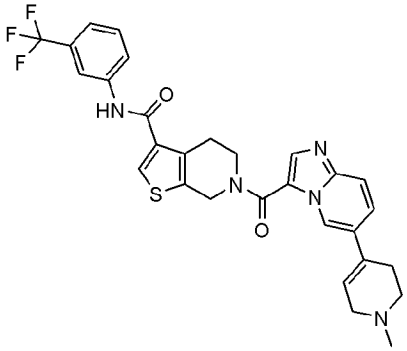
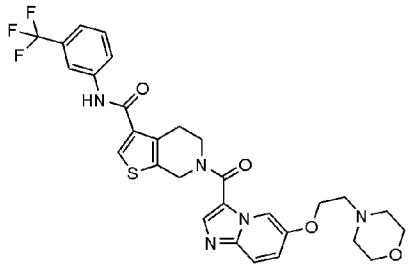
58		N-(3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
59		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
60		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
61		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
62		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

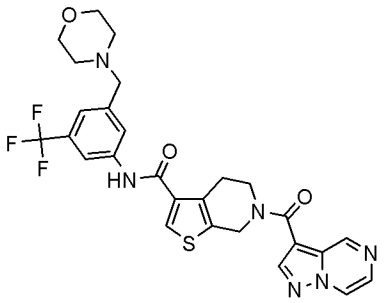
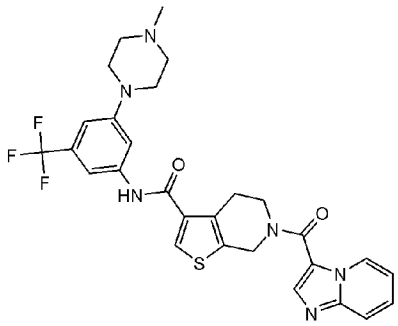
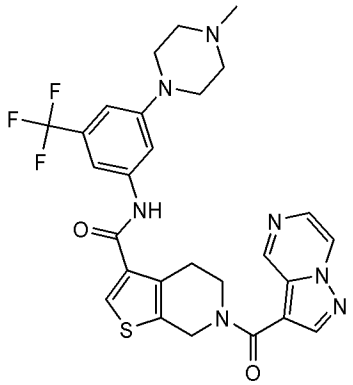
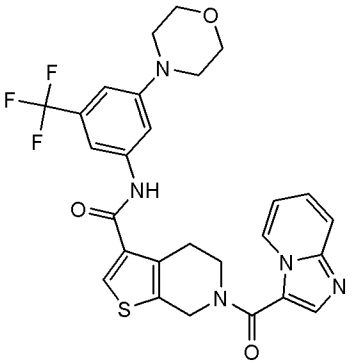
63		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
68		6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
74		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
90		6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
91		6-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
92		6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

93		6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
94		6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
95		6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
96		6-(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
97		N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

98		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
100		(R)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
101		(R)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
102		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
130		(R)-N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

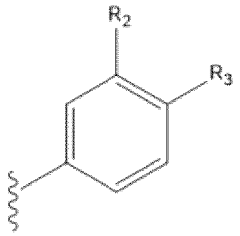
131		N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
135		6-(6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
136		6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
137		6-(6-(2-гидроксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
138		6-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

139		6-(7-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
162		(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(5-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
166		6-(6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
167		6-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
170		6-(6-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид

172		N-(3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
177		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
178		N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
181		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

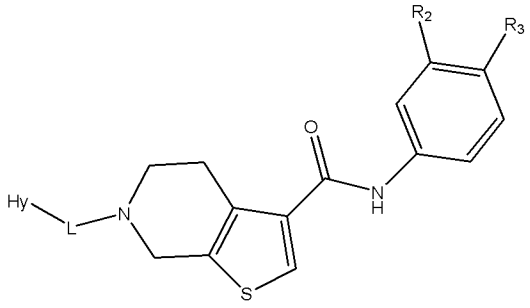
182		N-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
184		N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
185		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
187		N-(3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где **R_1** представляет собой **X''**



(X''),

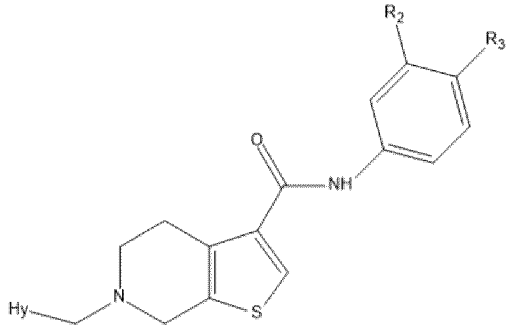
представленному формулой (Ia′)



(Ia′)

где **Hy**, $\mathbf{R_2}$ и $\mathbf{R_3}$ имеют значение, определенное выше.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia′), где **L** представляет собой $-CH_2-$, представленному формулой (Iaa′)



(Iaa′)

где **Hy**, $\mathbf{R_2}$ и $\mathbf{R_3}$ имеют значение, определенное выше.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (Iaa′), где $\mathbf{R_2}$ представляет собой трифторметил.

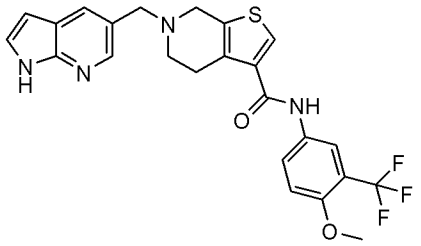
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (Iaa′′), где $\mathbf{R_3}$ представляет собой метокси.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (Iaa′), где **Hy** представляет собой 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил.

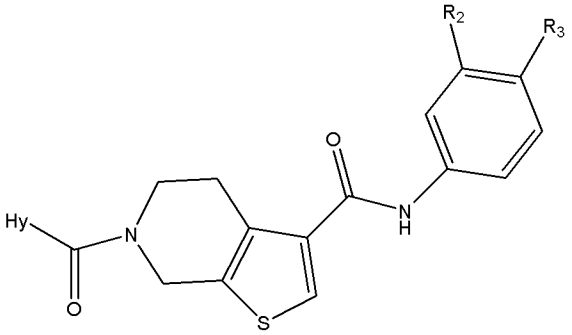
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к соединению формулы (Iaa′), представленному в Таблице 3a ниже, и его фармацевтически приемлемым солям. Это соединение является особенно активным в отношении рецепторов DDR1 и DDR2, как показано в Таблице 6.

Таблица 3а

Перечень соединений формулы (Iaa')

Пример №	**Структура**	**Химическое название**
71		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia'), где **L** представляет собой -CO, представленному формулой (Iab')



(Iab')

где **Hy**, $\mathbf{R_2}$ и $\mathbf{R_3}$ имеют значение, определенное выше.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (Iab'), где $\mathbf{R_2}$ представляет собой трифторметил.

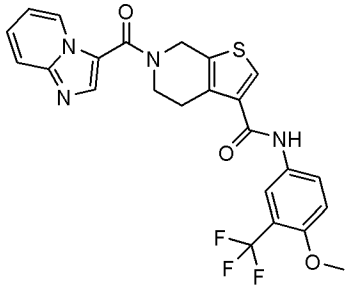
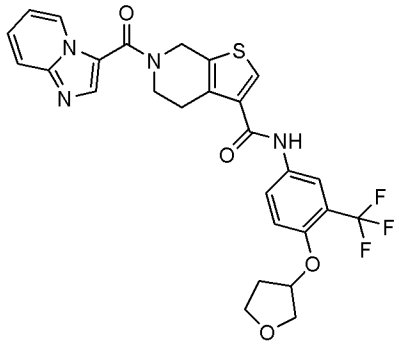
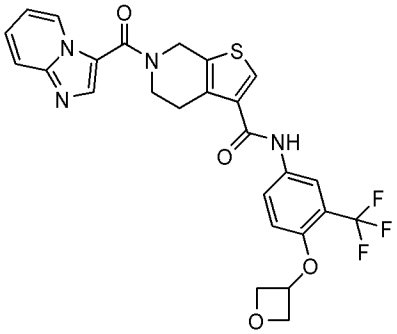
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (Iab'), где $\mathbf{R_3}$ выбран из группы, состоящей из метокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (4-метилпиперазин-1-ил)метила, оксетан-3-илокси, пирролидин-1-илметила, морфолинометила, оксетан-3-илметокси, 2-метоксиэтокси, (диметиламино)метила, 2-гидроксиэтокси, (1-метилпиперидин-4-ил)окси, гидроксиметила, хлора и (1-метилпирролидин-3-ил)окси.

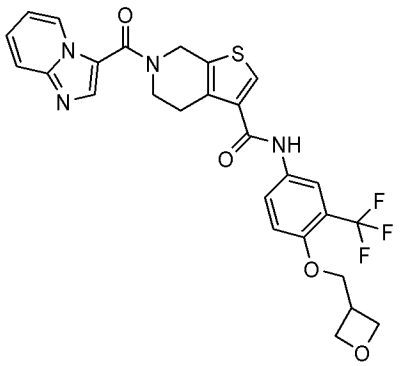
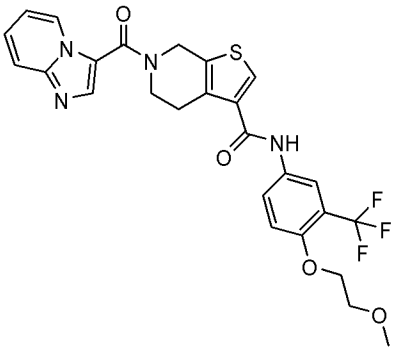
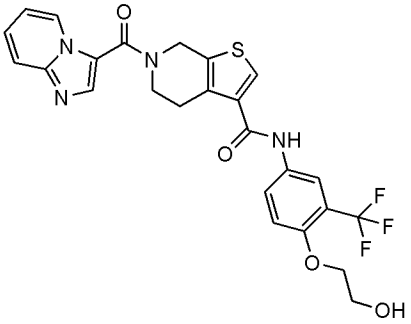
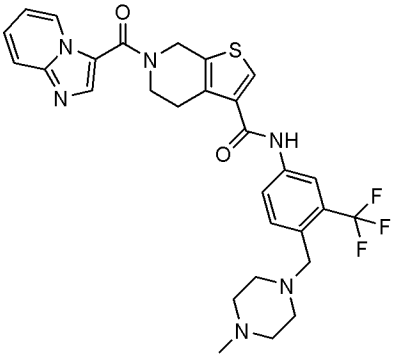
В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (Iab'), где **Hy** представляет собой пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил, $\mathbf{R_3}$ выбран из группы, состоящей из гидроксиметила, (диметиламино)метила и хлора, и $\mathbf{R_2}$ представляет собой трифторметил.

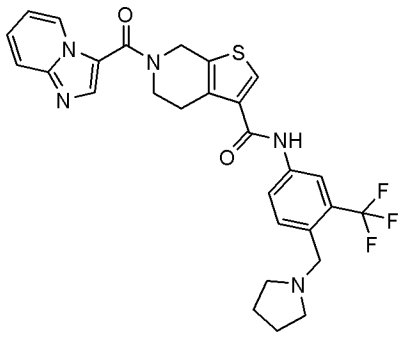
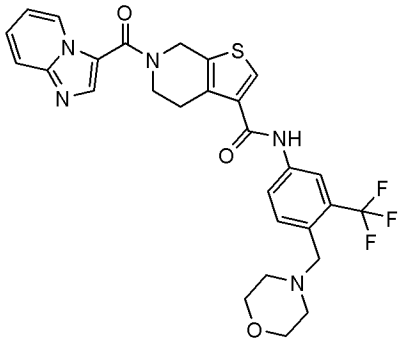
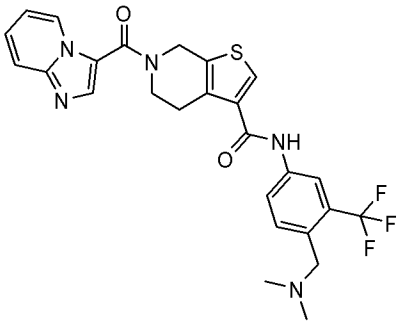
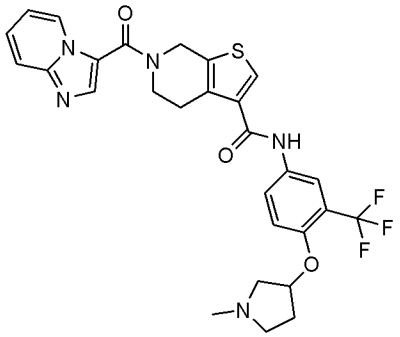
В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к по меньшей мере одному из соединений формулы (Iab′), перечисленных в Таблице 3b ниже, и его фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения являются особенно активными в отношении рецепторов DDR1 и DDR2, как показано в Таблице 6.

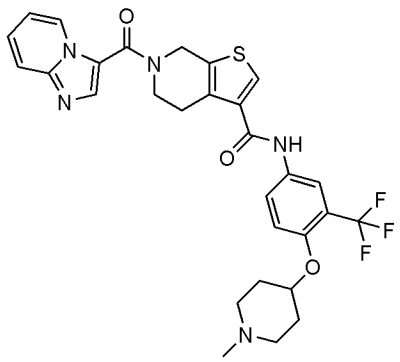
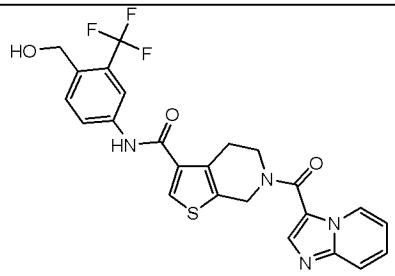
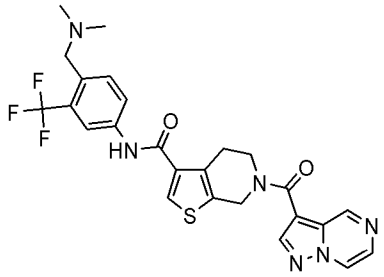
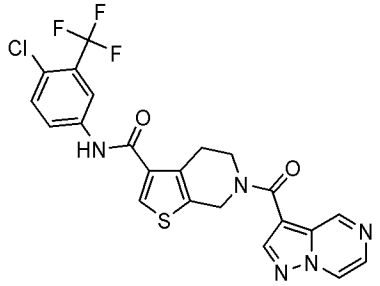
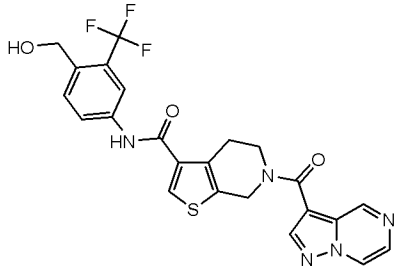
Таблица 3b

Перечень соединений формулы (Iab′)

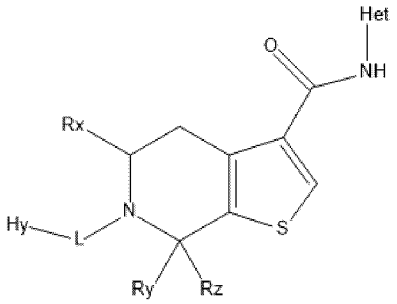
Пример №	Структура	Химическое название
4		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
12		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
13		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(оксетан-3-илокси)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

14		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(оксетан-3-илметокси)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
15		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(2-метоксиэтокси)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
16		N-(4-(2-гидроксиэтокси)-3-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
18		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

22		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
23		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(морфолинометил)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
27		N-(4-((диметиламино)метил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
31		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

32		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
132		N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
171		N-(4-((диметиламино)метил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
176		N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
180		N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где $\mathbf{R_1}$ представляет собой **Het,** представленному формулой (Ib)



(Ib)

где

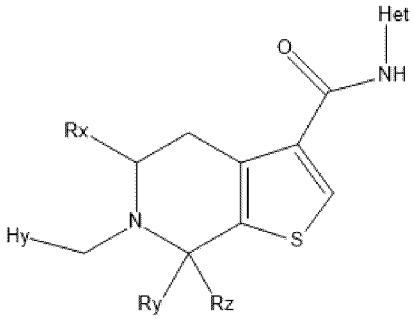
L выбран из группы, состоящей из -C(O)- и $-CH_2-$;

Hy представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-(C_1-C_4)$алкила, атомов галогенов и $-(C_1-C_6)$галогеналкила;

Het представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-(C_1-C_4)$алкила, $-(C_1-C_4)$галогеналкила, циклоалкила, $-O-(C_1-C_4)$галогеналкила, $-(C_1-C_4)$алкилен-OH, $-(C_1-C_4)$алкилен-арила, арила, необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из $-(C_1-C_4)$алкила и атомов галогенов;

и его фармацевтически приемлемым солям.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), где где **L** представляет собой $-CH_2-$, представленному формулой (Iba)



(Iba)

где **Rx**, **Ry**, **Rz**, **Hy** и **Het** имеют значение, определенное выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iba), где **Hy** выбран из группы, состоящей из 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ила,

имидазо[1,2-a]пиразин-3-ила, (4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ила, 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ила и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила.

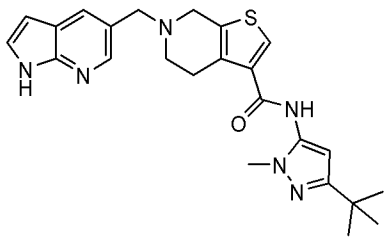
В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iba), где **Het** выбран из группы, состоящей из 3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)изоксазол-5-ила, 5-циклопропилизоксазол-3-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5-(трет-бутил)изоксазол-3-ила, 1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ила и 3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ила.

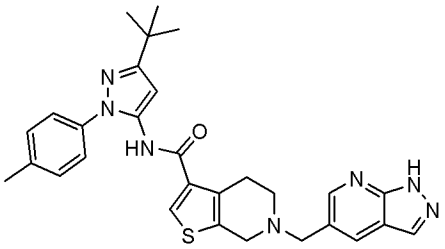
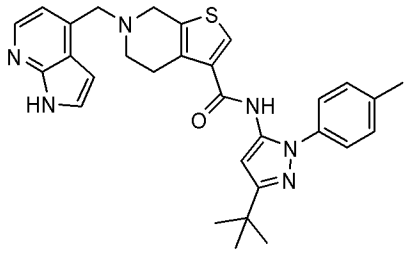
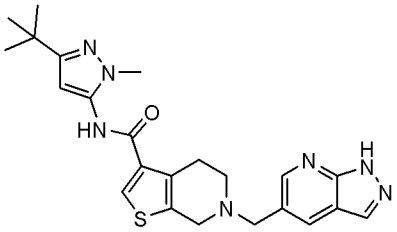
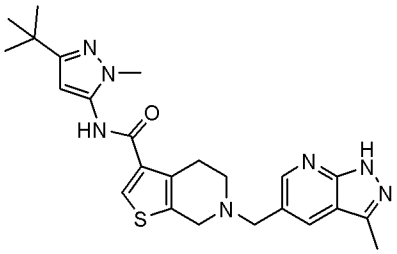
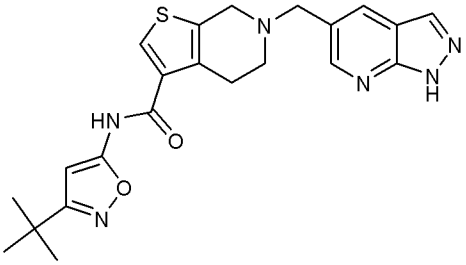
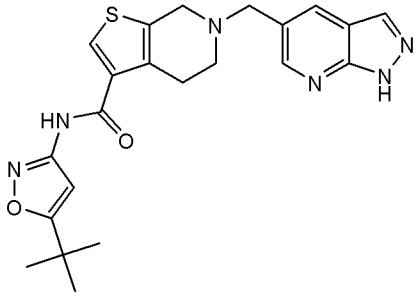
В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Iba), где **Hy** выбран из группы, состоящей из 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-илметила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиразин-3-ила, пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ила и 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ила, и **Het** представляет собой 5-(трифторметил)пиридин-3-ил.

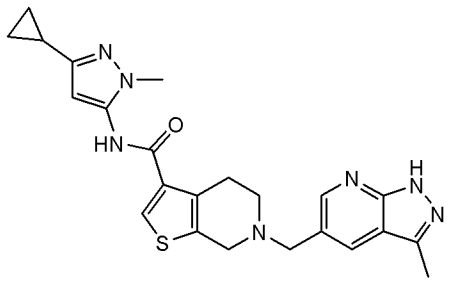
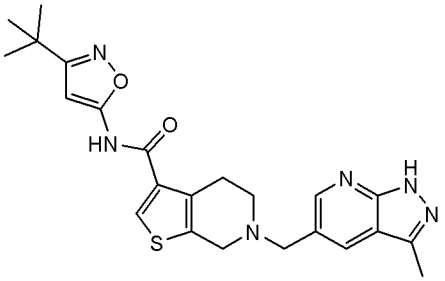
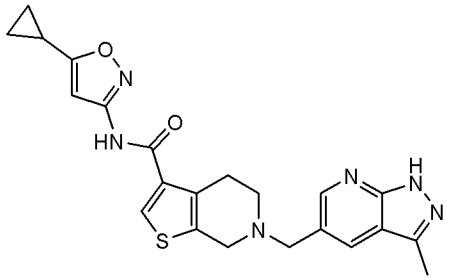
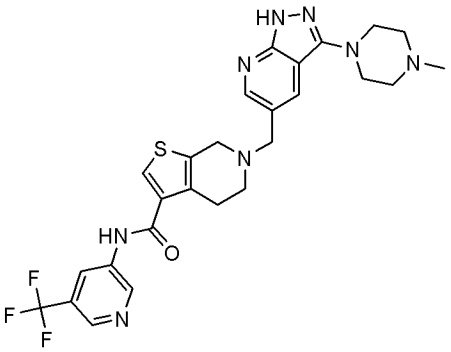
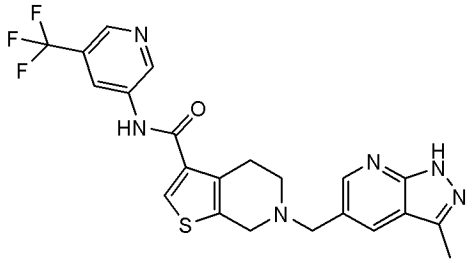
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретение относится к по меньшей мере одному из соединений формулы (Iba), перечисленных в Таблице 4 ниже, и его фармацевтически приемлемым солям.

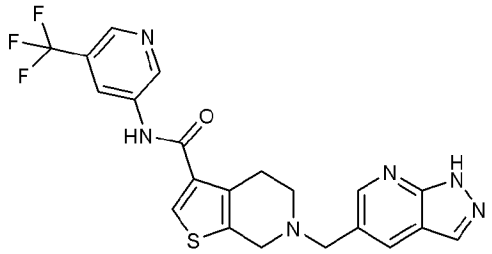
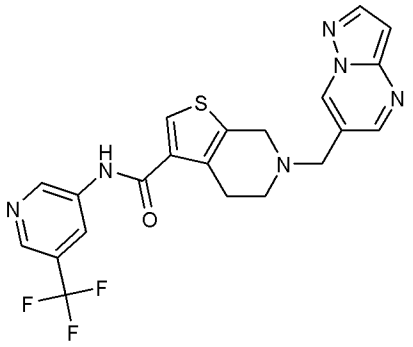
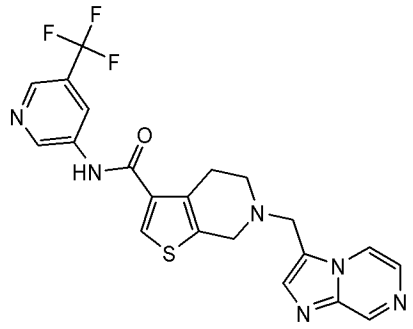
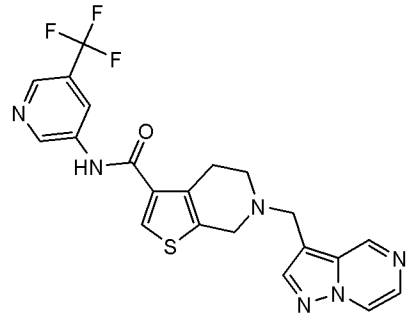
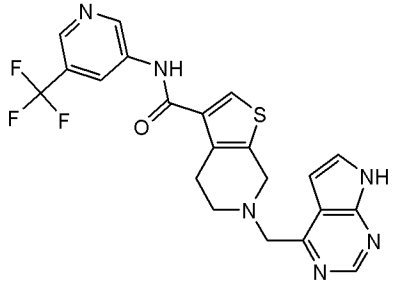
Таблица 4

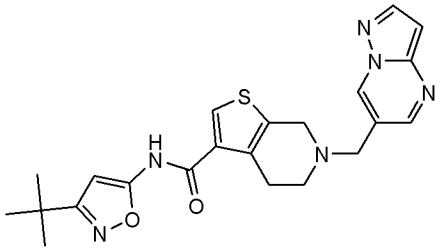
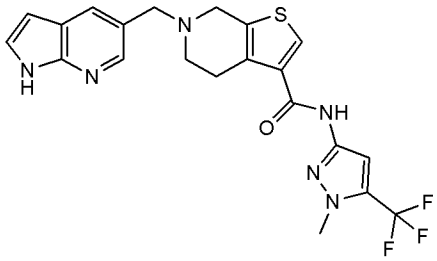
Перечень соединений формулы (Iba)

Пример №	**Структура**	**Химическое название**
70		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

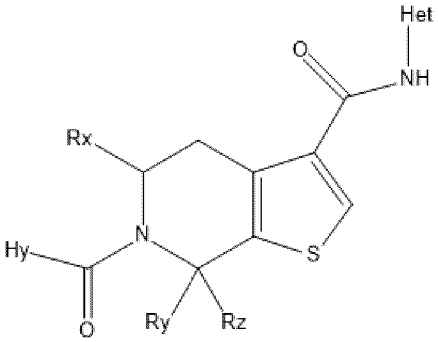
75		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
76		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
77		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
78		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
133		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
134		6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

146		N-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
147		N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
148		N-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
149		6-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
150		6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

151		6-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-илметил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
152		6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
153		6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
154		6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-илметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
155		6-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

156		N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
169		6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), где **L** представляет собой -C(O)-, представленному формулой (Ibb)



(Ibb)

где **Rx**, **Ry**, **Rz**, **Hy** и **Het** имеют значение, определенное выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ibb), где **Hy** выбран из группы, состоящей из имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, (4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 5-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, пиразоло[5,1-b]тиазол-7-ила,

7-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ила и имидазо[1,2-a]пиразин-3-ила.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ibb), где **Het** выбран из группы, состоящей из 3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ила, 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 6-(трифторметил)пиримидин-4-ила, 6-(трифторметил)пиримидин-4-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5-(трет-бутил)изоксазол-3-ила, 3-(трет-бутил)изоксазол-5-ила, 4-(трет-бутил)оксазол-2-ила, 3-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 4-(трифторметил)пиримидин-2-ила, 2-(трет-бутил)пиридин-4-ила, 3-(трет-бутил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-3-пропил-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ила, 1-бензил-3-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-ила, 3-(трет-бутил)-1-этил-1H-пиразол-5-ила, 3-изобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-3-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-пиразол-5-ила, 5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ила, 5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ила, 5-(дифторметокси)пиридин-3-ила, 3-(трет-пентил)изоксазол-5-ила, 6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5-(трет-бутил)пиридин-3-ила, 2-((диметиламино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ила, (трифторметил)пиридазин-3-ила, 3-изобутилизоксазол-5-ила, трифторметокси)пиридин-3-ила и 5-(трифторметокси)пиридин-3-ила.

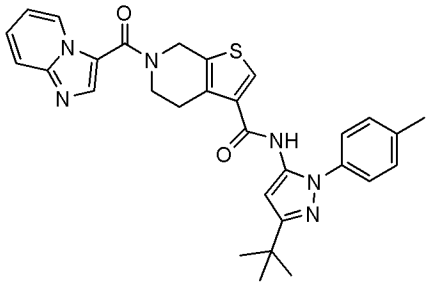
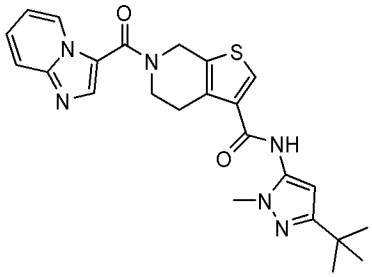
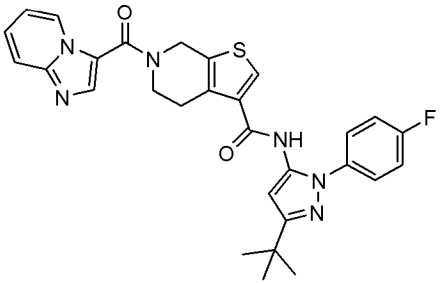
В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ibb), где **Hy** выбран из группы, состоящей из пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ила и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, **Het** выбран из группы, состоящей из 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трет-бутил)изоксазол-5-ила, 5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ила, 6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5-(1,1-

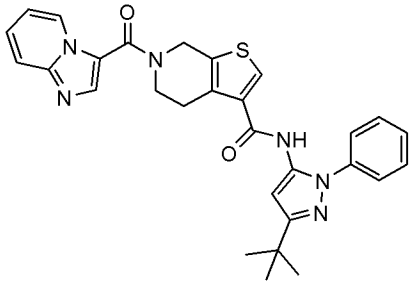
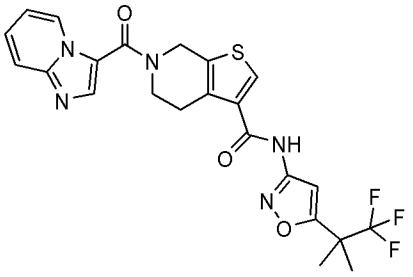
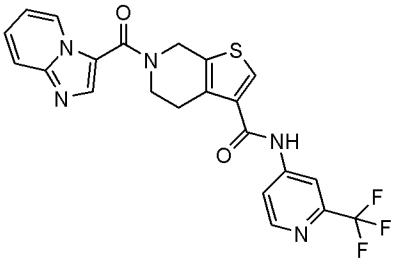
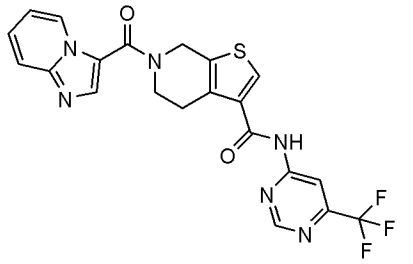
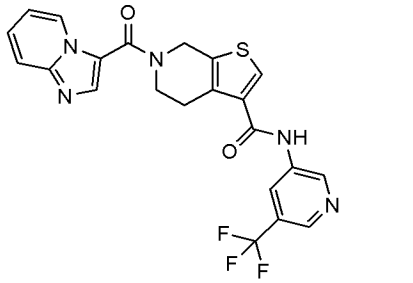
дифторэтил)пиридин-3-ила, 5-(трет-бутил)пиридин-3-ила, 5-(дифторметокси)пиридин-3-ила, 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ила, 5-(трифторметокси)пиридин-3-ила, 5-(трет-бутил)изоксазол-3-ила, 3-(трет-пентил)изоксазол-5-ила и 3-изобутилизоксазол-5-ила.

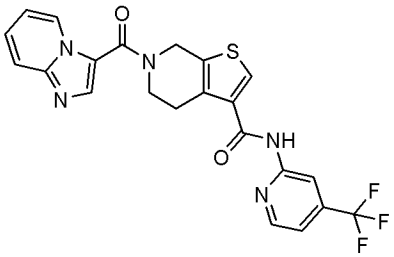
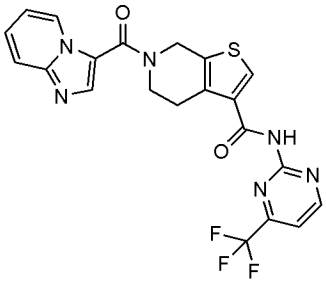
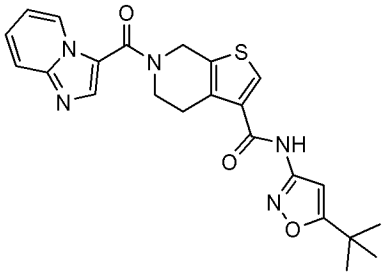
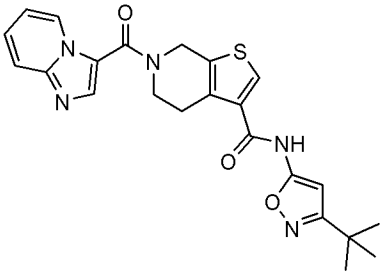
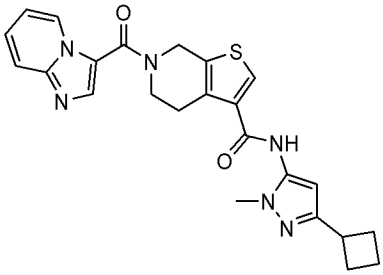
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к по меньшей мере одному из соединений формулы (Ibb), перечисленных в Таблице 5 ниже, и его фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения являются особенно активными в отношении рецепторов DDR1 и DDR2, как показано в Таблице 6.

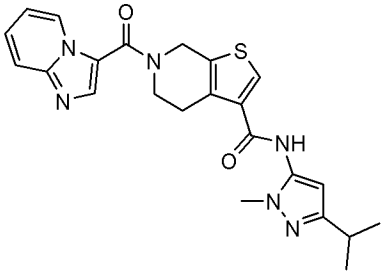
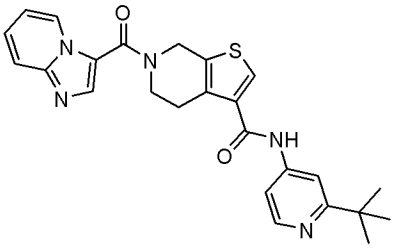
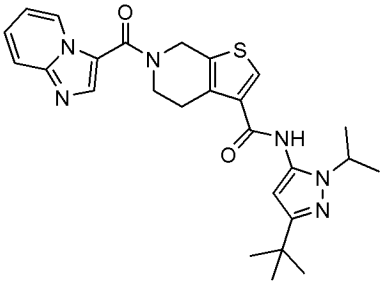
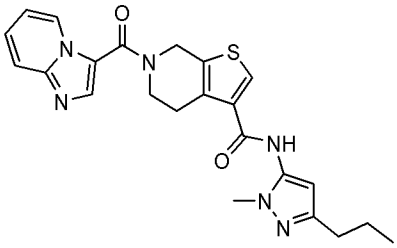
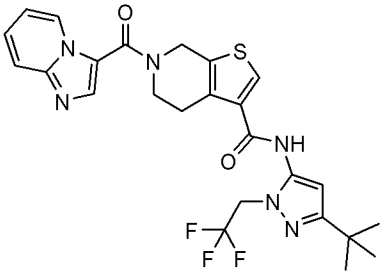
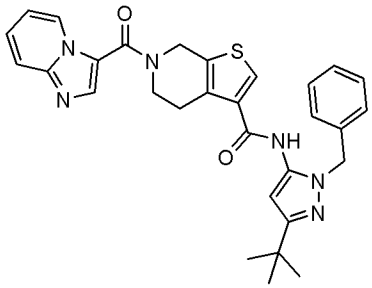
Таблица 5

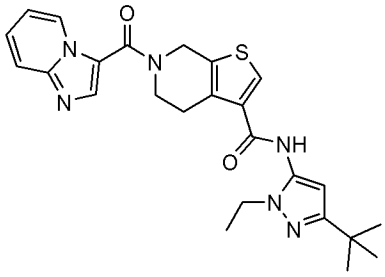
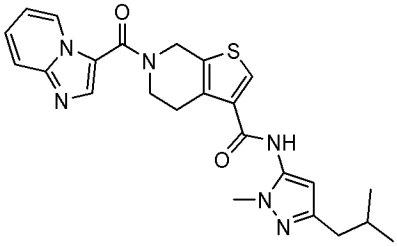
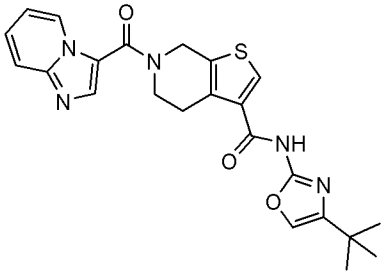
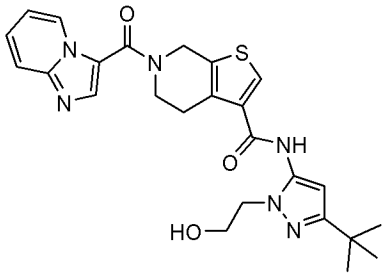
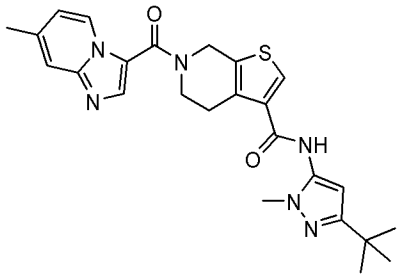
Перечень соединений формулы (Ibb)

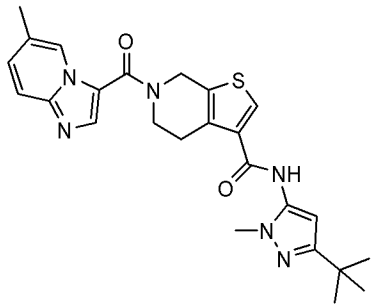
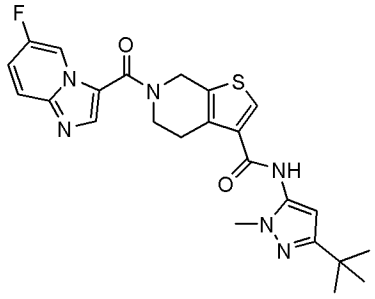
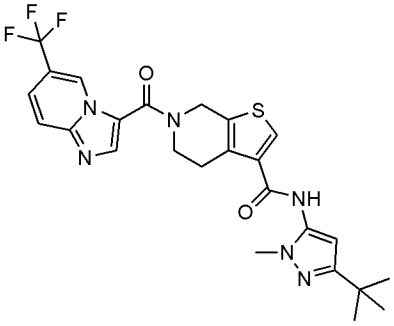
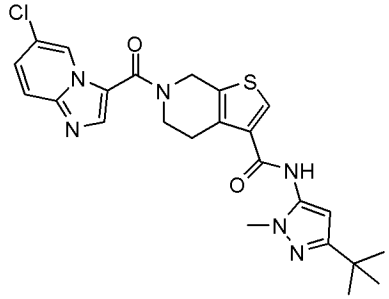
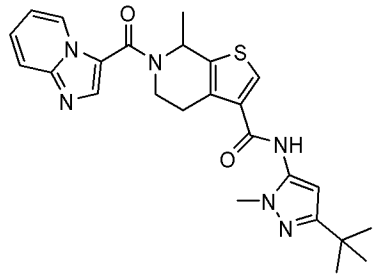
Пример №	**Структура**	**Химическое название**
2		N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
3		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
5		N-(3-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

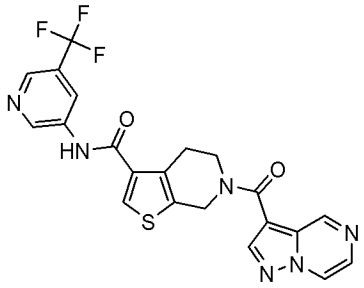
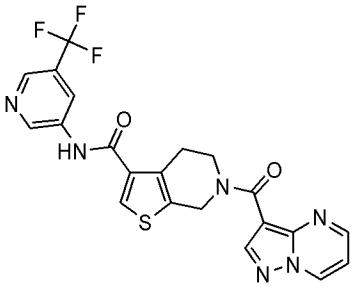
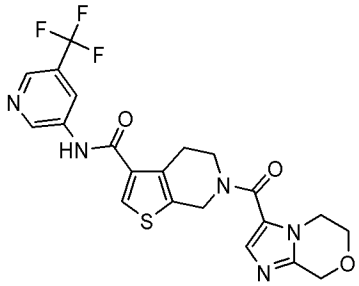
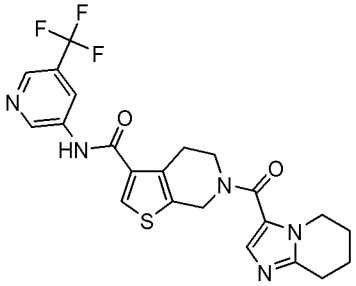
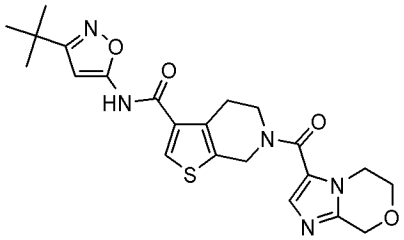
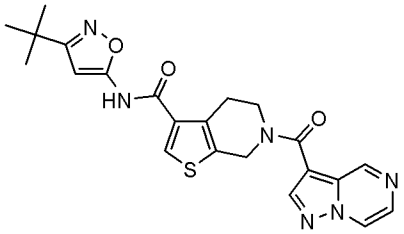
6		N-(3-(трет-бутил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
9		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
17		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
21		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
28		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

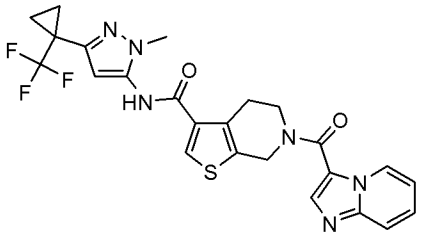
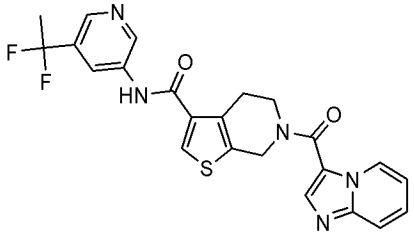
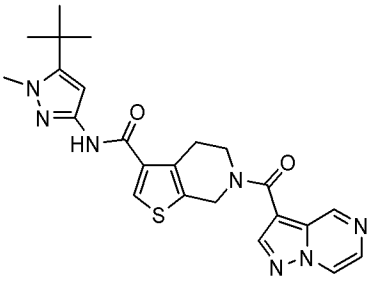
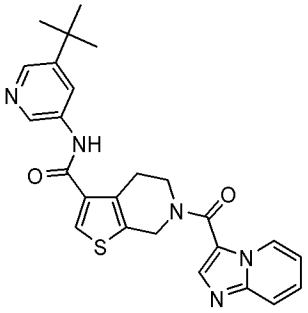
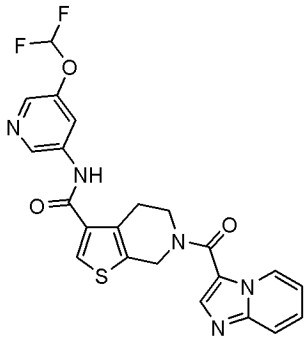
29		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
30		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
33		N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
34		N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
35		N-(3-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

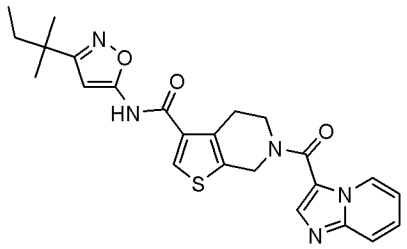
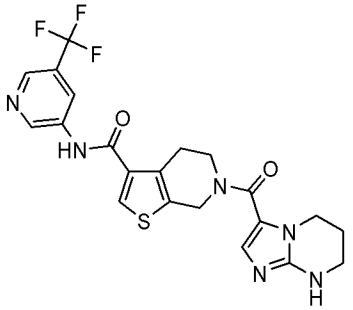
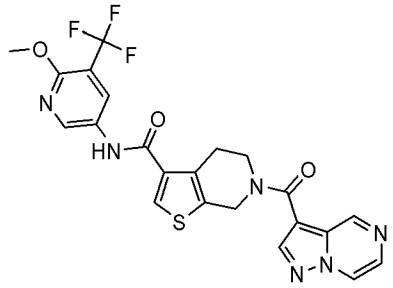
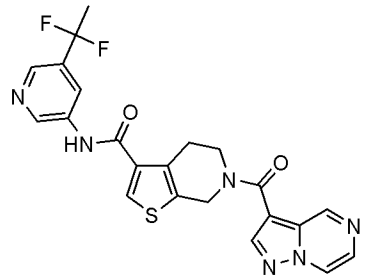
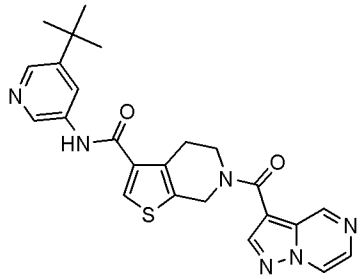
36		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
37		N-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
38		N-(3-(трет-бутил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
39		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(1-метил-3-пропил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
40		N-(3-(трет-бутил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
41		N-(1-бензил-3-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

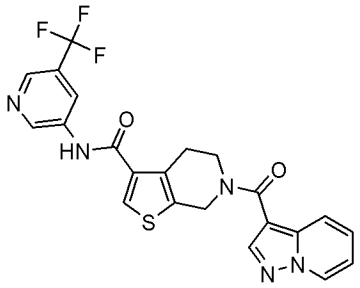
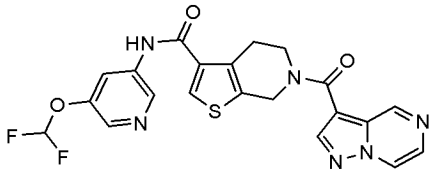
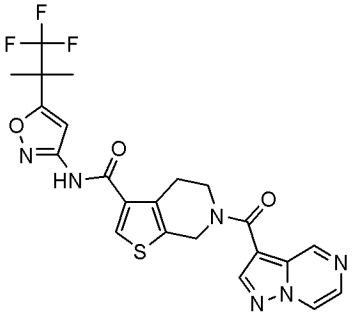
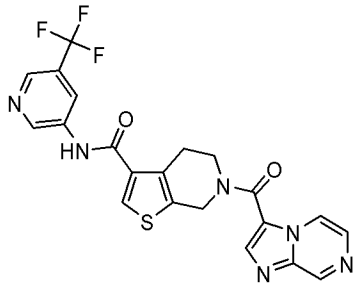
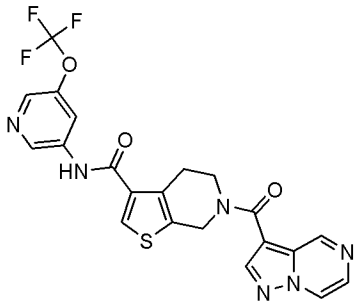
42		N-(3-(трет-бутил)-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
43		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-изобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
47		N-(4-(трет-бутил)оксазол-2-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
64		N-(3-(трет-бутил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
79		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

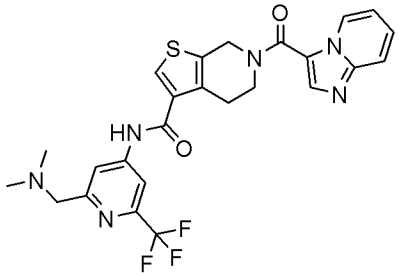
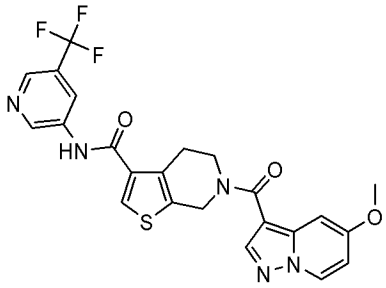
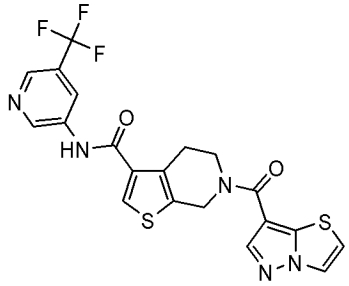
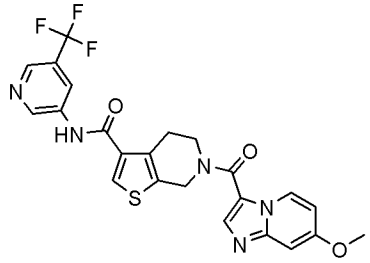
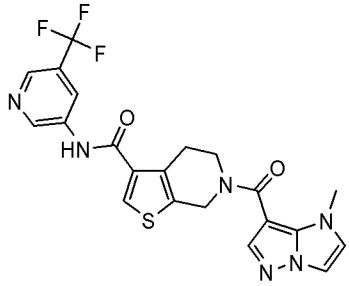
80		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
81		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
82		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
83		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
99		N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид

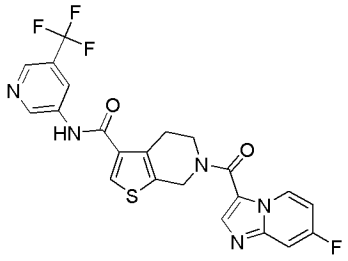
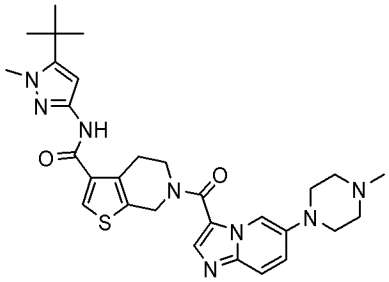
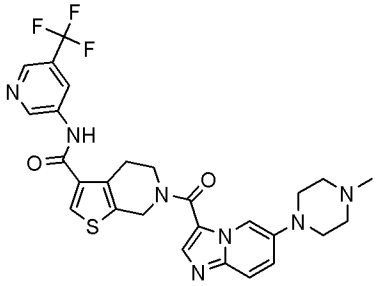
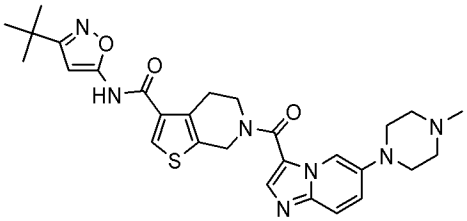
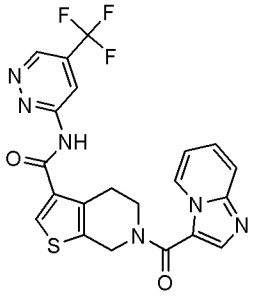
108		6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
109		6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
110		6-(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
111		6-(5,6,7,8-тетрагидро имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
112		N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
113		N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

114		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(1-метил-3-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
115		N-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
116		N-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
117		N-(5-(трет-бутил)пиридин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
118		N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

119		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
120		6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
121		N-(6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
122		N-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
123		N-(5-(трет-бутил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

124		6-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
125		N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
126		6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
127		6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
128		6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

129		N-(2-((диметиламино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
140		6-(5-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
141		6-(пиразоло[5,1-b]тиазол-7-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
142		6-(7-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
143		6-(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

144		6-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
145		N-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
165		6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
168		N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид
173		6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид

175		N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
179		N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
183		N-(3-изобутилизоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид
186		6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где **Rx**, **Ry** и **Rz** представляют собой H.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где **Rx** представляет собой H, **Ry** представляет собой метил, **Rz** представляет собой H.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где **Rx** представляет собой метил, **Ry** представляет собой H, **Rz** представляет собой H.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее

изобретение относится к соединению формулы (I), где **Rx** представляет собой H, **Ry** представляет собой метил, **Rz** представляет собой метил.

Понятно, что любое соединение по настоящему изобретению может быть охвачено более чем одной общей формулой. Например, но не ограничиваясь этим, соединение, в котором R1 представляет собой X′, может быть охвачено как формулой (Ia), так и формулой (Iab).

Соединения по изобретению, включая все соединения, перечисленные выше, могут быть получены из легкодоступных исходных веществ с использованием следующих общих способов и процедур или с использованием слегка модифицированных процессов, легко доступных специалистам в данной области. Хотя может быть показан или описан конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что все варианты осуществления или аспекты настоящего изобретения могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящей заявке, или с использованием других известных способов, реагентов и исходных веществ. Когда указаны типичные или предпочтительные условия способа (т.е. температура реакции, время, молярное соотношение реагентов, растворители, давление и т.д.), можно также использовать другие условия способа, если не указано иное. Хотя оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых взаимодействующих веществ или растворителя, такие условия легко сможет определить специалист в данной области с использованием обычных процедур оптимизации.

В некоторых случаях можно использовать общеизвестные защитые группы (PG), когда это необходимо для маскировки или защиты чувствительных или реакционноспособных групп, в соответствии с общими принципами химии (Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

К удивлению было обнаружено, что соединения формулы (I) по настоящему изобретению эффективно ингибируют оба рецептора DDR1 и DDR2. Предпочтительно ингибирование рецепторов DDR1 и DDR2 может привести к эффективному лечению заболеваний или состояний с вовлечением рецепторов DDR.

В этой связи было обнаружено, что соединения формулы (I) по

настоящему изобретению обладают активностью антагонистического лекарственного средства, выраженной константой ингибирования Ki в отношении DDR1 и DDR2 ниже 80 нМ, как показано в экспериментальной части. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению имеют Ki для DDR1 и DDR2 ниже 50 нМ. Еще более предпочтительно соединения по настоящему изобретению имеют Ki для DDR1 и DDR2 ниже 25 нМ.

Кроме того, было обнаружено, что соединения формулы (I) по настоящему изобретению обладают как аффинностью к рецепторам DDR1 и DD2, так и ингибирующей активностью в отношении рецепторов DDR1 и DDR2 ниже примерно 80 нМ, соответственно, в анализах связывания (выражена как Ki) и в клеточных анализах (выражена как IC50), как показано в экспериментальной части. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению имеют Ki и/или IC50 для рецепторов DDR1 и DDR2 ниже 50 нМ. Еще более предпочтительно соединения по настоящему изобретению имеют Ki и/или IC50 для рецепторов DDR1 и DDR2 ниже 25 нМ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из раскрытых выше вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного средства.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисрегуляцией DDR.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), описанного выше, для получения лекарственного средства для лечения расстройств, связанных с дисрегуляцией DDR.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактике и/или лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с механизмом рецептора DDR. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), полезному для профилактики и/или лечения фиброза и/или заболеваний, расстройств или состояний, которые включают фиброз.

Термины «фиброз» или «фиброзирующее расстройство» в контексте

настоящей заявки относятся к состояниям, которые связаны с аномальной аккумуляцией клеток и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенным рекрутированием фибробластов, и включают, но не ограничиваются этим, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, печень, суставы, легкие, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечная ткань и пищеварительный тракт.

Предпочтительно соединения формулы (I), описанные выше, применимы для лечения и/или профилактики фиброза, такого как легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), фиброз печени, фиброз почек, фиброз глаза, фиброз сердца, артериальный фиброз и системный склероз.

Более предпочтительно, соединения формулы (I), описанные выше, предназначены для лечения идиопатического легочного фиброза (IPF).

В одном аспекте изобретение также относится к способу профилактики и/или лечения расстройств, связанных с механизмами рецепторов DDR, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного выше.

Еще в одном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), описанного выше, для лечения расстройств, связанных с механизмом рецепторов DDR.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), описанного выше, для получения лекарственного средства для лечения расстройств, связанных с механизмом рецепторов DDR.

Еще в одном аспекте изобретение относится к способу профилактики и/или лечения расстройства или состояния, связанного с дисрегуляцией DDR рецепторов 1 и 2, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного выше.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), описанного выше, для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисрегуляцией DDR рецепторов 1 и 2.

В контексте настоящей заявки "безопасное и эффективное количество" в отношении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или другого фармацевтически активного средства означает количество соединения, достаточное для лечения состояния пациента, но достаточно низкое, чтобы избежать серьезных побочных эффектов, и квалифицированный специалист, тем не менее, может определить его обычным способом.

Соединения формулы (I) можно вводить однократно или в соответствии со схемой введения, при которой несколько доз вводят с различными интервалами времени в течение заданного периода времени. Типичные суточные дозы могут варьироваться в зависимости от выбранного пути введения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) в соответствии с любым из его вариантов осуществления в смеси с по меньшей мере одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции соединений формулы (I) в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами, например которые описаны в Remington’s Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Введение соединений по изобретению и их фармацевтических композиций можно осуществлять в соответствии с потребностями пациента, например, перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интрастернально и путем инфузии) и путем ингаляции.

Предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально или путем ингаляции.

В одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), представляет собой твердую пероральную лекарственную форму, такую как таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, каплеты, гранулы, таблетки для рассасывания и нерасфасованные порошки.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция,

включающая соединение формулы (I), представляет собой таблетку.

Соединения по изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными эксципиентами, включая суспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие вещества, разрыхлители, консерванты, красители, ароматизаторы, смазывающие вещества и т.п.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), представляет собой жидкую пероральную лекарственную форму, такую как водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие жидкие лекарственные формы могут также содержать подходящие известные инертные разбавители, такие как вода, и подходящие известные эксципиенты, такие как консерванты, смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений по изобретению.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), представляет собой ингаляционный препарат, такой как ингаляционные порошки, содержащие пропеллент дозирующие аэрозоли или ингаляционные препараты, не содержащие пропеллентов.

Для введения в виде сухого порошка можно использовать одно- или многодозовые ингаляторы, известные из предшествующего уровня техники. В этом случае порошком заполняют желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки или резервуар.

Разбавитель или носитель, химически инертный по отношению к соединениям по изобретению, например лактоза или любая другая добавка, подходящая для улучшения вдыхаемой фракции, можно добавить к порошкообразным соединениям по изобретению.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-вытеснитель, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения по изобретению либо в растворе, либо в диспергированной форме. Композиции с пропеллентом могут также содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы и, необязательно, другие эксципиенты.

Не содержащие пропеллентов ингаляционные композиции, включающие соединения по изобретению, могут быть в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и их можно доставлять при помощи струйных или ультразвуковых распылителей, известных из предшествующего уровня техники, или с использованием небулайзеров, распыляющих в виде мельчайшего аэрозоля.

Соединения по изобретению можно вводить в виде единственного активного вещества или в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами.

Дозировки соединений по изобретению зависят от множества факторов, включая среди прочего конкретное заболевание, которое необходимо лечить, тяжесть симптомов, способ введения и т.п.

Изобретение также направлено на устройство, включающее фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) по изобретению, в форме одно- или многодозового ингалятора сухого порошка или дозирующего ингалятора.

Все предпочтительные группы или варианты осуществления, описанные выше для соединений формулы (I), можно объединять друг с другом и применять также с соответствующими изменениями.

Соединения по изобретению, включая все соединения, перечисленные выше, могут быть получены из легкодоступных исходных веществ с использованием следующих общих способов и процедур или с использованием слегка модифицированных способов, легко доступных специалистам в данной области. Хотя может быть показан или описан конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что все варианты осуществления или аспекты настоящего изобретения могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящей заявке, или с использованием других известных способов, реагентов и исходных веществ. Когда указаны типичные или предпочтительные условия способа (т.е. температура реакции, время, молярное соотношение реагентов, растворители, давление и т.д.), можно также использовать другие условия способа, если не указано иное. Хотя оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых взаимодействующих веществ или

растворителя, такие условия легко может определить специалист в данной области с использованием обычных процедур оптимизации.

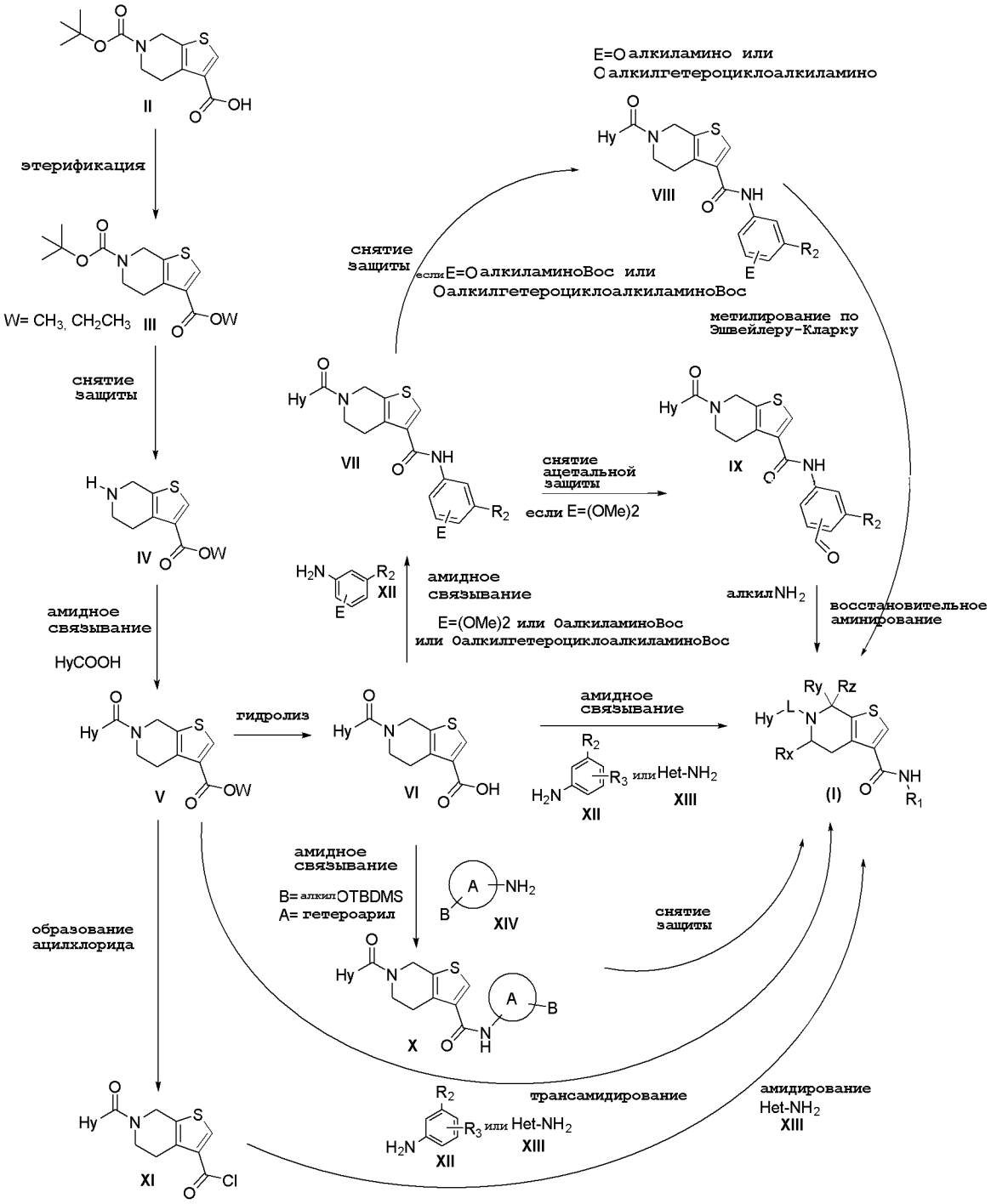
Таким образом, способы, описанные ниже и представленные на следующих схемах, не следует рассматривать как ограничивающие объем способов синтеза, доступных для получения соединений по изобретению.

Соединения формулы (I), включая все соединения или по меньшей мере одно из перечисленных выше соединений, обычно могут быть получены в соответствии с процедурой, подробно описанной на приведенных ниже схемах, с использованием общеизвестных способов.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I), где R_1, Rx, Ry, Rz, L и Hy имеют указанные выше значения, могут быть получены, как описано на Схеме 1.

Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со Схемой 1, как описано ниже, представляющей по меньшей мере один неограничивающий способ синтеза для получения всех примеров.

Схема 1



В соответствии со Схемой 1, промежуточное соединение III можно получить путем одностадийного синтеза, исходя из промежуточного соединения II, в подходящих условиях этерификации в присутствии алкилирующего агента, такого как метилиодид, с использованием неорганического основания, такого как карбонат цезия, в подходящем органическом растворителе, таком как DMF, и при температуре, как правило, около комнатной температуры, в течение времени от

нескольких часов до осуществления реакции в течение ночи. Промежуточное соединение III можно преобразовать в промежуточное соединение IV путем снятия защиты с BOC-защищенного амина в кислотных условиях, таких как концентрированный водный раствор хлористого водорода или раствор хлористого водорода в диоксане, в подходящем растворителе, например этаноле или диэтиловом эфире, при комнатной температуре.

Промежуточное соединение V можно получить путем одностадийного синтеза, исходя из промежуточного соединения IV и подходящей карбоновой кислоты, в подходящих условиях амидного связывания, в присутствии агента, который активирует карбоновую кислоту, такого как TBTU или HATU или T3P, в присутствии органического основания, такого как DIPEA или TEA, в подходящем органическом растворителе, таком как DCM или DMF, и при температуре, как правило, около комнатной температуры. Прямое амидирование сложных эфиров (трансамидирование) можно осуществить между промежуточным соединением V и промежуточным соединением XII или XIII с получением соединений формулы (I), используя, например, бутиллитий в качестве промотора, в подходящем органическом растворителе, таком как THF или диоксан, при температуре в пределах от -78°C до комнатной температуры в течение нескольких часов. В другом подходе, промежуточное соединение V можно преобразовать в промежуточное соединение VI путем гидролиза в щелочных условиях с использованием, например, водного раствора гидроксида натрия в подходящем растворителе, например метаноле, при комнатной температуре в течение нескольких часов. Последовательно, промежуточное соединение VI подвергают взаимодействию с промежуточным соединением XII или XIII в подходящих условиях амидного связывания в присутствии агента, который активирует карбоновую кислоту, такого как TBTU или HATU или T3P, для последующего взаимодействия с аминами в присутствии органического основания, такого как DIPEA или TEA, в подходящем органическом растворителе, таком как DCM или DMF, и при температуре, как правило, около комнатной температуры, в течение времени от нескольких часов до осуществления реакции в течение ночи.

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить путем амидирования, исходя из промежуточного соединения VI, в присутствии TCFH и 1-метилимидазола с получением нестойкого активированного ацилимидазолиниевого промежуточного соединения, которое подвергают взаимодействию с подходящим амином XII или XIII в растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре. В другом подходе, соединения формулы (I) можно получить, исходя из промежуточного соединения VI, в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как $POCl_3$ или тионилхлорид, в растворителе, таком как пиридин, при 5°C, с получением соответствующего ацилхлорида, который обрабатывают непосредственно подходящим амином XII или XIII в Py при комнатной температуре.

Соединения формулы (I) также можно получить через образование ацилхлорида, исходя из промежуточного соединения VI, в присутствии тионилхлорида при 50°C, с последующим взаимодействием с XXIII в присутствии подходящего основания, такого как LiHMDS, в подходящем растворителе, таком как DCM, при температуре -78°C.

Промежуточное соединение VI можно преобразовать в промежуточное соединение X путем осуществления амидного связывания с промежуточным соединением XIV, следуя описанным выше условиям, и затем можно преобразовать в соединения формулы (I) путем удаления силильной защиты в подходящих условиях удаления защиты, таких как HCl или TFA в подходящем растворителе, так как MeOH или THF, при комнатной температуре.

В другом подходе, промежуточное соединение VII можно получить из промежуточного соединения VI путем осуществления амидного связывания с промежуточным соединением XII, следуя условиям описанным выше, и последовательно осуществляя снятие защиты с BOC-защищенного амина, следуя описанным выше условиям, и осуществляя конечное метилирование с использованием условий реакции Эшвейлера-Кларка с получением соединений формулы (I). В другом подходе, промежуточное соединение VII можно преобразовать в промежуточное соединение IX путем осуществления снятия ацетальной защиты с использованием подходящей кислоты, такой как TFA, в подходящем

растворителе, таком как DCM, при комнатной температуре. Промежуточное соединение IX можно преобразовать в соединения формулы (I) с использованием подходящего алкиламина в условиях восстановительного аминирования с подходящим восстановителем, таким как $Na(OAc)_3BH$ или $NaCNBH_3$, в подходящем растворителе, таком как DCM или EtOH, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, и координирующего агента, такого как тетрагидроизопропоксид титана, при комнатной температуре.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) можно получить в соответствии со Схемой 2a и 2b.

Схема 2а

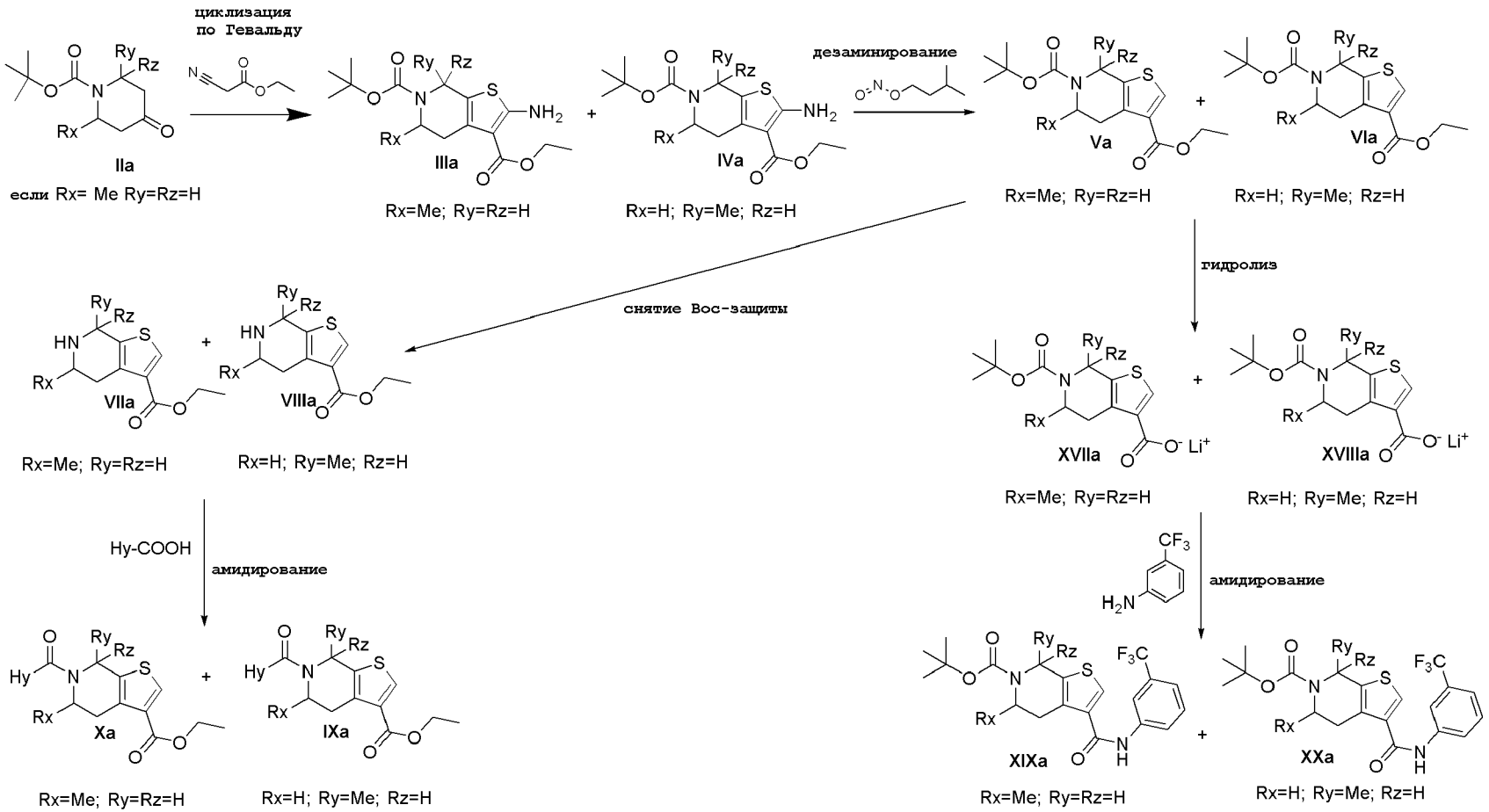
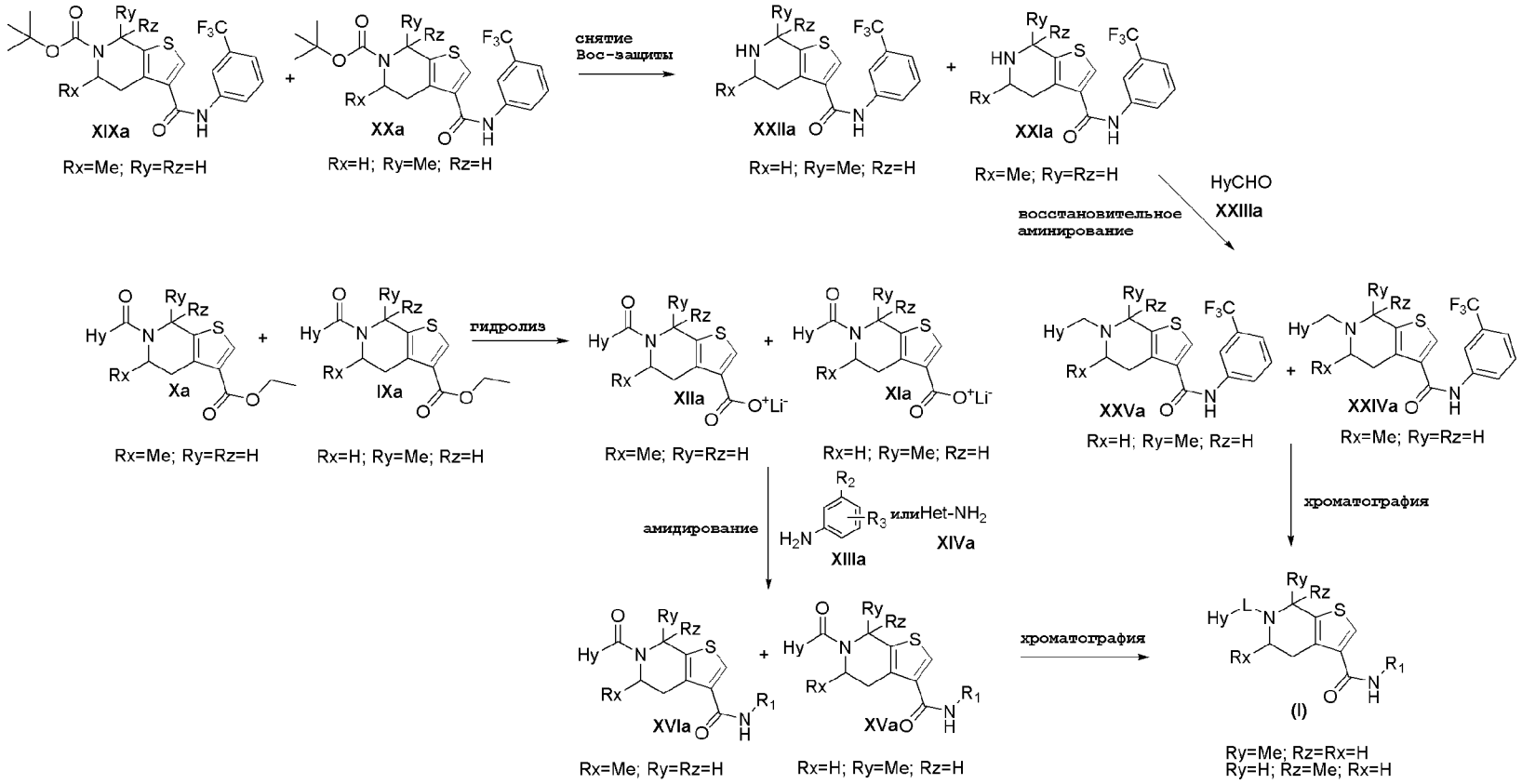

циклизация по Гевальду
IIa
если Rx= Me Ry=Rz=H
IIIa
Rx=Me; Ry=Rz=H
IVa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
дезаминирование
Va
Rx=Me; Ry=Rz=H
VIa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
гидролиз
XVIIa
Rx=Me; Ry=Rz=H
XVIIIa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
снятие Boc-защиты
VIIa
Rx=Me; Ry=Rz=H
VIIIa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
Hy-COOH
амидирование
Xa
Rx=Me; Ry=Rz=H
IXa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
амидирование
XIXa
Rx=Me; Ry=Rz=H
XXa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H

Схема 2b

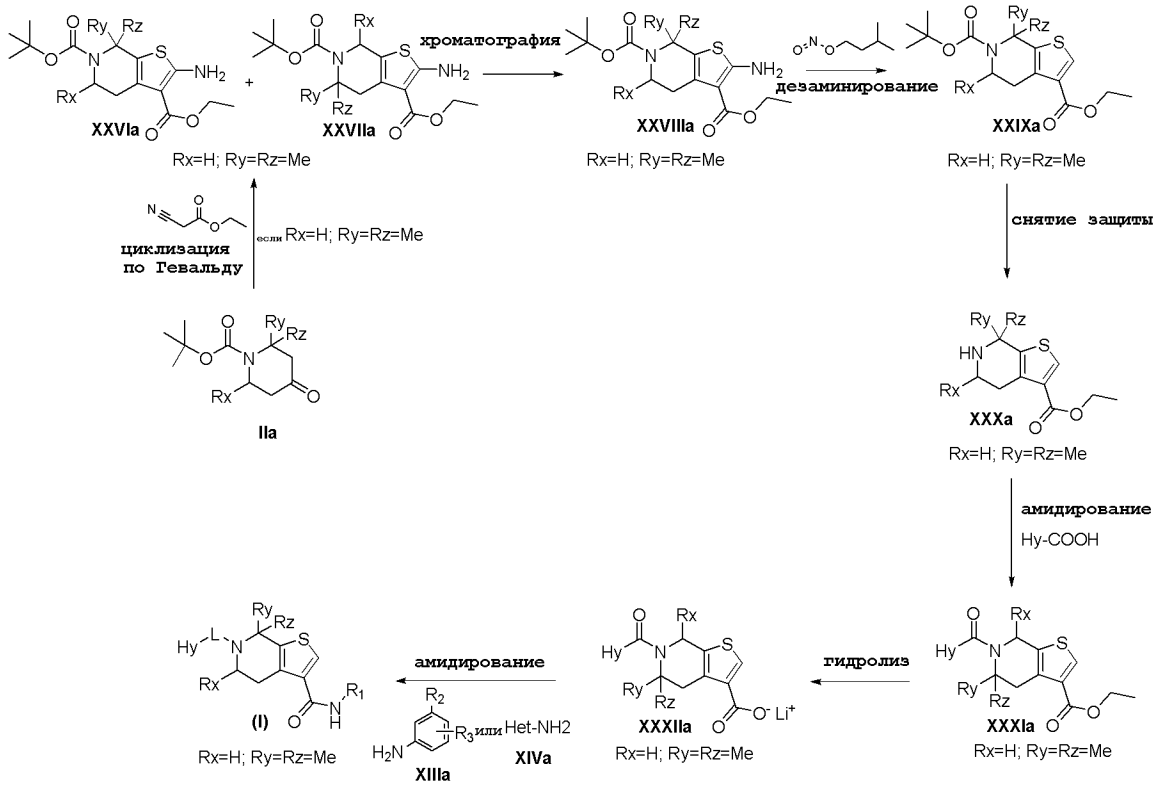

XIXa
Rx=Me; Ry=Rz=H
XXa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
снятие Boc-защиты
XXIIa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
XXIa
Rx=Me; Ry=Rz=H
восстановительное аминирование
HyCHO
XXIIIa
Xa
Rx=Me; Ry=Rz=H
IXa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
гидролиз
XIIa
Rx=Me; Ry=Rz=H
XIa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
XXVa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
XXIVa
Rx=Me; Ry=Rz=H
хроматография
амидирование
XIIIa
или Het-NH2
XIVa
XVIa
Rx=Me; Ry=Rz=H
XVa
Rx=H; Ry=Me; Rz=H
хроматография
(I)
Ry=Me; Rz=Rx=H
Ry=H; Rz=Me; Rx=H

В соответствии со Схемой 2a, смесь промежуточных соединений IIIa и IVa можно получить из промежуточного соединения Iia, следуя условиям многокомпонентной циклизации по Гевальду с использованием этил 2-цианоацетата и с использованием подходящего источника серы, такого как сера, в подходящем растворителе, таком как EtOH, при нагревании с обратным холодильником. Смесь промежуточных соединений VIIa и VIIIa можно получить с применением условий дезаминирования для смеси промежуточных соединений IIIa и IVa с использованием подходящего агента диазотирования, такого как изоамилнитрит или изопропилнитрит, в подходящем растворителе, таком как THF или ацетонитрил, при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником, с последующим удалением защитной группы BOC в кислотных условиях, таких как концентрированный раствор хлористого водорода или раствор хлористого водорода в диоксане, в подходящем растворителе, например этаноле или диэтиловом эфире, при комнатной температуре. Смесь промежуточных соединений IXa и Xa можно получить из смеси промежуточных соединений VIIa и VIIIa с использованием подходящей карбоновой кислоты в условиях амидного связывания в присутствии агента, который активирует карбоновую кислоту, такого как TBTU или HATU или T3P, с использованием органического основания, такого как DIPEA или TEA, в подходящем органическом растворителе, таком как DCM или DMF, и при температуре обычно около комнатной температуры. Смесь промежуточных соединений Xa и IXa можно подвергнуть гидролизу с использованием подходящего неорганического основания, такого как водный раствор NaOH или LiOH, в подходящем растворителе, таком как MeOH или EtOH, при комнатной температуре, подвергая затем смесь промежуточного соединения XIIa и XIa условиям амидного связывания, описанным выше, с использованием подходящего амина XIIIa или XIVa. Соединения формулы (I) могут быть выделены из смеси промежуточных соединений XVIa и XVa путем осуществления колоночной хроматографии с использованием подходящей неподвижной фазы, такой как силикагель, с подходящей подвижной фазой, такой как вода/ацетонитрил, или DCM/MeOH, или Hex/AcOEt. В другом подходе, смесь промежуточных соединений Va и VIa можно преобразовать в смесь

промежуточных соединений XVIIa и XVIIIa в условиях гидролиза с использованием подходящего неорганического основания, такого как NaOH, в подходящем растворителе, таком как EtOH, при комнатной температуре. Смесь промежуточных соединений XVIIa и XVIIIa можно преобразовать в смесь промежуточных соединений XIXa и XXIIa путем осуществления амидного связывания в условиях, описанных выше, с последующим удалением защитной группы BOC с использованием условий, описанных выше. Смесь промежуточных соединений XXVIa и XXVa можно получить путем осуществления восстановительного аминирования с использованием подходящего альдегида XXIIIa с подходящим восстановителем, таким как $Na(OAc)_3BH$ или $NaCNBH_3$, в подходящем растворителе, таком как DCM или EtOH, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, и координирующего агента, такого как тетрагидроизопропоксид титана, при комнатной температуре.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) можно получить в соответствии со Схемой 3.

Схема 3

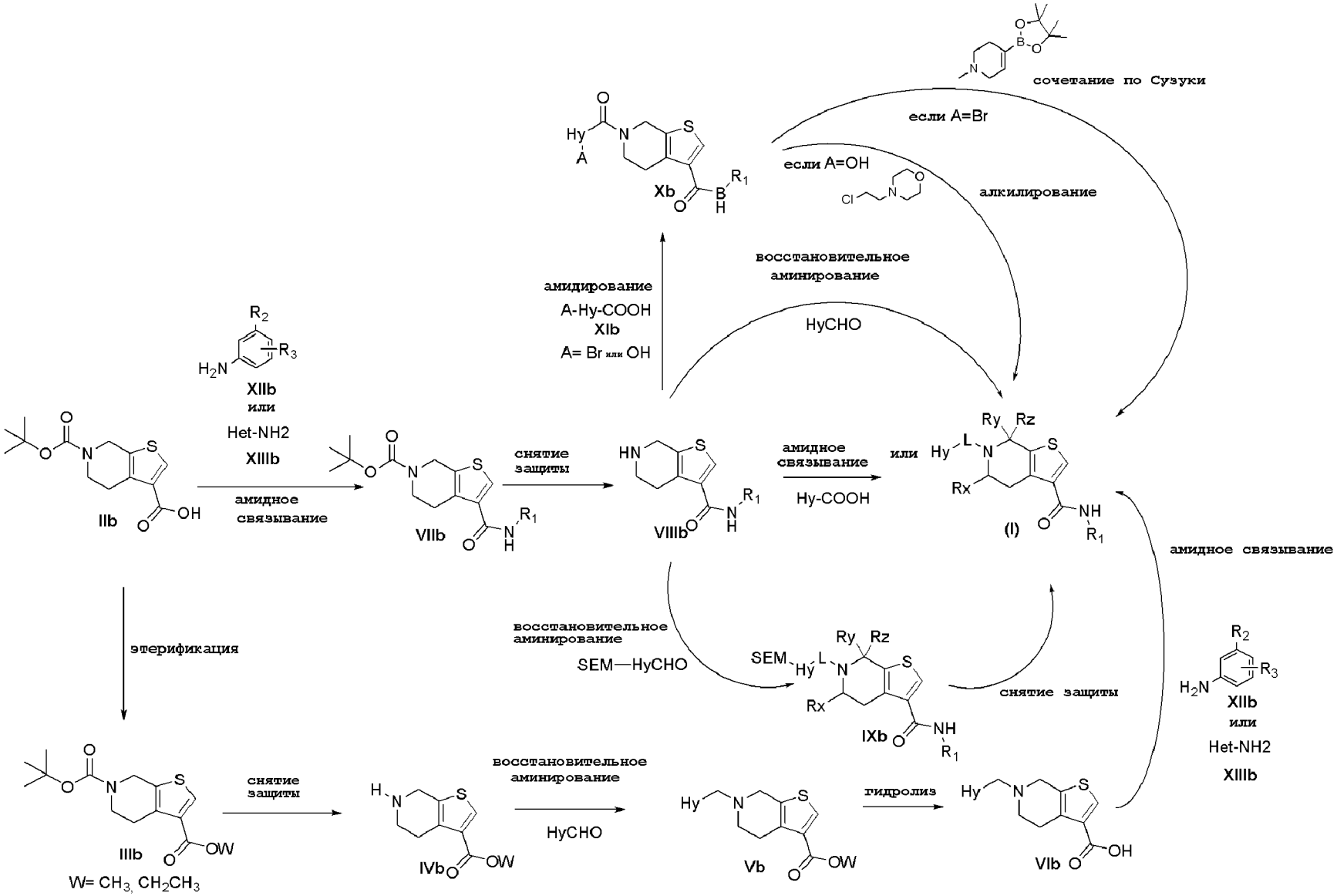


В соответствии со Схемой 3, промежуточное соединение XXVIIIa можно получить из соединения IIa в условиях многокомпонентной

циклизации по Гевальду с использованием этил 2-цианоацетата и подходящего источника серы, такого как сера, в подходящем растворителе, таком как EtOH, при нагревании с обратным холодильником с последующей подходящей колоночной хроматографией с использованием подходящей неподвижной фазы, такой как силикагель, с подходящей подвижной фазой, такой как вода/ацетонитрил, или DCM/MeOH, или Hex/AcOEt. Промежуточное соединение XXVIIIa можно преобразовать в соединение формулы (I) путем осуществления дезаминирования, затем удаления BOC-защиты, амидирования с использованием подходящей кислоты, гидролиза сложного этилового эфира и, в завершение, амидирования с использованием подходящего амина XIIIa или XIVa, следуя условиям, описанным на Схеме 2b.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) можно получить в соответствии со Схемой 4.

Схема 4


сочетание по Сузуки
если A=Br
если A=OH
алкилирование
восстановительное аминирование
HyCHO
амидирование
A-Hy-COOH
XIb
A= Br или OH
Xb
XIIb
или
Het-NH2
XIIIb
амидное связывание
IIb
VIIb
снятие защиты
VIIIb
амидное связывание
Hy-COOH
или
(I)
амидное связывание
этерификация
восстановительное аминирование
SEM—HyCHO
IXb
снятие защиты
XIIb
или
Het-NH2
XIIIb
IIIb
W= CH3, CH2CH3
снятие защиты
IVb
восстановительное аминирование
HyCHO
Vb
гидролиз
VIb

В соответствии со Схемой 4, промежуточное соединение IIIb можно получить путем одностадийного синтеза, исходя из промежуточного соединения IIb, в подходящих условиях этерификации в присутствии алкилирующего агента, такого как метилиодид, с использованием неорганического основания, такого как карбонат цезия, в подходящем органическом растворителе, таком как DMF, и при температуре обычно около комнатной температуры в течение времени от нескольких часов до осуществления реакции в течение ночи. Промежуточное соединение IIIb можно преобразовать в промежуточное соединение IVb путем снятия защиты с BOC-защищенного амина в кислотных условиях, таких как концентрированный раствор хлористого водорода или раствор хлористого водорода в диоксане, в подходящем растворителе, например этаноле или диэтиловом эфире, при комнатной температуре, с последующим преобразованием в промежуточное соединение Vb в условиях восстановительного аминирования в присутствии подходящего альдегида, используя подходящий восстановитель, такой как $Na(OAc)_3BH$ или $NaCNBH_3$, в подходящем растворителе, таком как DCM или EtOH, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при комнатной температуре. Соединения формулы (I) можно получить путем осуществления гидролиза промежуточного соединения Vb с использованием подходящего основания, такого как NaOH или LiOH, в подходящем растворителе, таком как MeOH или EtOH, с последующим амидным связыванием с подходящим промежуточным соединением XIIb или XIIIb в подходящих условиях амидного связывания, в присутствии агента, который активирует карбоновую кислоту, такого как TBTU или HATU или T3P, с использованием органического основания, такого как DIPEA или TEA, в подходящем органическом растворителе, таком как DCM или DMF, и при температуре обычно около комнатной температуры. Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, исходя из промежуточного соединения Vib, в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как оксалилхлорид или тионилхлорид, в растворителе, таком как пиридин, при 5°C с получением соответствующего ацилхлорида, который можно непосредственно обработать подходящим амином XIIb или XIIIb в Py при комнатной температуре.

В другом подходе, промежуточное соединение VIIb можно получить из промежуточного соединения IIb путем осуществления амидного связывания с применением условияй, описанных выше, или путем взаимодействия промежуточного соединения IIb в присутствии TCFH и 1-метилимидазола с получением нестойкого активированного ацилимидазолиниевого промежуточного соединения, которое можно подвергнуть взаимодействию с подходящим амином XIIb или XIIIb в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре. Соединения формулы (I) можно получить из промежуточного соединения VIIb после удаления защитной группы BOC, с последующим амидным связыванием, используя подходящие условия, описанные выше, с подходящей карбоновой кислотой.

Иным образом, промежуточное соединение VIIIb можно преобразовать в промежуточное соединение IXb путем осуществления восстановительного аминирования, следуя подходящим условиям, описанным выше, с использованием подходящего SEM-защищенного альдегида. Специалистам в данной области будет понятно, что в случае, когда альдегид содержит группу, которая может препятствовать реакции, такая группа должна быть защищена. Подвергая промежуточное соединение IXb условиям снятия SEM защиты, с использованием подходящей кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре, можно получить соединения формулы (I).

В другом подходе промежуточное соединение VIIIb можно преобразовать путем осуществления амидного связывания, следуя условиям, описанным выше, используя промежуточное соединение XIb, в промежуточное соединение Xb, которое можно преобразовать в соединения формулы (I) путем алкилирования с использованием подходящего неорганического основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как DMF, подходящим галогеналкилом, таким как хлорэтилморфолин. Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить из промежуточного соединения Xb в условиях сочетания по Сузуки с использованием подходящего неорганического основания, такого как карбонат калия или карбонат натрия, подходящего катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$, в подходящем органическом растворителе, таком как DMF или DMA, при

100°C, с подходящим бор-содержащим реагентом, таким как 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Иным образом, соединения формулы (I) можно получить из промежуточного соединения VIIa в условиях амидного связывания, описанных выше, с использованием подходящей кислоты. Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить из промежуточного соединения VIIIb путем осуществления восстановительного аминирования с использованием подходящего альдегида с подходящим восстановителем, таким как $Na(OAc)_3BH$ или $NaCNBH_3$, в подходящем растворителе, таком как DCM или EtOH, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, и координирующего агента, такого как тетрагидроизопропоксид титана, при комнатной температуре.

Различные аспекты изобретения, описанного в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые не предназначены для какого-либо ограничения изобретения.

Получения промежуточных соединений и примеры

Химические названия соединений были получены с использованием Structure To Name Place IUPAC Name программы PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21. Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, либо имеются в продаже, либо являются известными соединениями, либо могут быть получены специалистом в данной области из известных соединений известными способами.

В описанных ниже процедурах некоторые из исходных веществ идентифицируются по номеру «Промежуточного соединения» или «Примера» с указанием номера стадии. Это предусмотрено только для помощи специалистам в данной области техники.

«Подобная» или «аналогичная» процедура означает, что такая процедура может включать незначительные изменения, например, температуры реакции, количества реагента/растворителя, времени реакции, условий обработки или условий хроматографической очистки.

<u>АББРЕВИАТУРА - ЗНАЧЕНИЕ</u>

ACN = ацетонитрил; Et_2O = диэтиловый эфир; DCM = дихлорметан; DMF = *N,N*-диметилформамид; CPME = циклопентилметиловый эфир; AcOEt = этилацетат; EtOH = этанол; MeOH = метанол; THF = тетрагидрофуран; HCOOH = муравьиная кислота; FA = муравьиная кислота; AcOH = уксусная кислота; TFA = трифторуксусная кислота; DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин; TEA = триэтиламин; Py = пиридин; Boc_2O = ди-трет-бутилдикарбонат; HATU = (диметиламино)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метаниминий гексафторфосфат; TBTU = 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат; T3P = ангидрид пропанфосфоновой кислоты; HOBt = 1-гидроксибензотриазол гидрат; TCFH = хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфат; n-BuLi = н-бутиллитий; XPhos Pd G3 = (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат; Xphos Pd G2 = хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); Xphos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил; RT = комнатная температура; FCC = колоночная флэш-хроматография; MeOH-d_4 = дейтерированный метанол; DMSO-d_6 = дейтерированный диметилсульфоксид; $CDCl_3$ = дейтерированный хлороформ; ACN-d_3 = дейтерированный ацетонитрил; ЯМР = ядерный магнитный резонанс; ЖХ-МС = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; ESI = электрораспылительная ионизация; преп-ВЭЖХ = препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография; SCX = твердофазный катионообмен; SM = исходное вещество; DP = целевой продукт; wt = масса; э.и. = энантиомерный избыток; SEM-Cl = 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид; PyBOP = бензотриазол-1-илокси-трис-пирролидино-фосфоний гексафторфосфат; $Pd_2(dba)_3$ = трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); $NaBH_3CN$ = цианоборогидрид натрия; Pd-PEPPSI(TM)-IPent = [1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)дихлорпалладий(II); $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном; BINAP = 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин; XantPhos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-

диметилксантен.

Общее описание экспериментов

Определение характеристик методом ЯМР:

^{1}H ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Varian MR-400, работающем на частоте 400 МГц (протонная частота), оснащенном: самоэкранированной Z-градиентной катушкой 5 мм, головкой широкополосного зонда 1H/nX для обратного детектирования, дейтериевым цифровым канальным блоком, квадратурным цифровым блоком детектирования со сдвигом частоты передатчика, или на Bruker Avance III HD 400 МГц или на Bruker Fourier 300 МГц. Химические сдвиги представлены в виде значений δ в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Константы взаимодействия (значения J) представлены в герцах (Гц), а мультиплетности указаны с использованием следующих аббревиатур (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв.=квартет, дд=дублет дублетов, дт=дублет триплетов, м=мультиплет, шир.=широкий, nd=не определено).

В некоторых случаях сигналы NH от амидной или аминной связи (обмениваемые протоны) не видны.

В некоторых случаях некоторые сигналы могут быть скрыты под сигналом воды или под сигналом DMSO или других остаточных растворителей.

Аналитические методы ЖХ/УФ/МС

Время удерживания ЖХ/МС, как было определено, варьируется в зависимости от экспериментальной ошибки ± 0,5 мин.

Метод 1: Колонка Acquity CSH C18 50мм × 2,1мм 1,7мкм, поддерживаемая при 40°C; Подвижная фаза: Элюент B (ACN/вода 95:5 +0,05% HCOOH) в Элюенте A (вода/ACN 95:5 +0,05% HCOOH) от 1% до 99,9% в течение 3,5 мин. Скорость потока: 1 мл/мин. Длина волны: 210-400 нм DAD. UPLC + Waters PDA + Waters QDA.

Метод 2: Колонка Kinetex® XB-C18, 4,6 × 50 мм, 2,6 мкм, поддерживаемая при 25°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 70% до 5% в течение 3,90 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-340 нм DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo

Scientific MSQ Plus.

Метод 3: Колонка Kinetex® XB-C18, 4,6 × 50 мм, 2,6 мкм, поддерживаемая при 25°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 80% до 5% в течение 3,90 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-340 нм DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo Scientific MSQ Plus.

Метод 4: Колонка Kinetex® XB-C18, 4,6 × 50 мм, 2,6 мкм, поддерживаемая при 25°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 70% до 5% в течение 3,90 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-350 нм DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo Scientific ISQ EC масс-спектрометром

Метод 5: Колонка Acquity UPLC BEH C18, 100 × 2,1 мм, 1,7 мкм, поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: ACN (0,03% аммиака) в воде (0,03% аммиака), от 5% до 95% в течение 5,6 мин; Скорость потока: 0,4 мл/мин; Длина волны: 100-800 нм DAD. Acquity UPLC с PDA детектором и ZQ масс-спектрометром.

Метод 6: Колонка Acquity UPLC BEH Shield RP18, 100 × 2,1 мм, 1,72 мкм (плюс защитный картридж), поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: ACN в воде + 10 нМ бикарбоната аммония от 5% до 95% в течение 5,6 мин. Скорость потока: 0,4 мл/мин. Длина волны: 210-400 нм DAD. СВЭЖХ + Waters DAD + Waters SQD2, одноквадрупольная СВЭЖХ-МС

Метод 7: Колонка Acquity UPLC HSS C18, 100 × 2,1мм, 1,8 мкм (плюс защитный картридж), поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: ACN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты) от 5% до 95% в течение 5,6 мин. Скорость потока: 0,4 мл/мин. Длина волны: 210-400 нм DAD. СВЭЖХ + Waters DAD + Waters SQD2, одноквадрупольная СВЭЖХ-МС

Метод 8: Колонка Kinetex® XB-C18, 4,6 × 50 мм, 2,6 мкм, поддерживаемая при 25°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 90% до 5% в течение 3,90 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-340 нм

DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo Scientific MSQ Plus.

Метод 9: Колонка Kinetex® XB-C18, 4,6 × 50 мм, 2,6 мкм, поддерживаемая при 25°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 90% до 5% в течение 3,90 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-340 нм DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo Scientific MSQ Plus.

Метод 10: Колонка Gemini-NX C18, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, поддерживаемая при 35°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 80% до 5% в течение 8,50 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-340 нм DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo Scientific MSQ Plus.

Метод 11: Колонка Gemini-NX C18, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, поддерживаемая при 35°C. Подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) в ACN (0,1% муравьиной кислоты), от 65% до 5% в течение 8,50 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 190-340 нм DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 с DAD детектором/Thermo Scientific MSQ Plus.

Метод 12: Колонка Lux C1, 4,6 × 150мм, 5мкм, поддерживаемая при комнатной температуре. Подвижная фаза: 90:10 ACN:IPA в изократических условиях; Скорость потока: 1,0 мл/мин, 1 длина волны: 254 нм. Системы SFC Waters/Thar с Waters SQD.

Метод 13: Колонка Amy-C, 4,6 × 250мм, 5мкм, поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: 25:75 MeOH:CO_2 (0,2% об/об NH_3) в изократических условиях; Скорость потока: 4,0 мл/мин, обратное давление 125 бар; длина волны: 210-400 нм. Системы SFC Waters/Thar с Waters SQD.

Метод 14: Колонка Agilent Zorbax 4,6 × 50 мм, 3,5 мкм, поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 40% до 100% в течение 2 мин. Скорость потока: 3,0 мл/мин. Длина волны: 210-400 нм DAD. Waters 2795/2695 сепарационный модуль + Waters DAD

+ Micromass ZQ, одноквадрупольная ЖХ-МС.

Метод 15: Колонка Acquity BEH UPLC, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм, поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: MeCN (0,03% аммиака) в воде (0,03% аммиака), от 8% до 97% в течение 1,5 мин; Скорость потока: 0,8 мл/мин; Длина волны: 210-400 нм DAD. СВЭЖХ Acquity H-Class с PDA детектором и QDa.

Метод 16: Колонка Waters Sunfire C18, 4,6 × 50 мм, 3,5 мкм, поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза MeCN в воде + 10 мМ бикарбоната аммония, от 5 до 95% в течение 2,5 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин. Длина волны: 210-400 нм DAD. Waters 2795 сепарационный модуль + Waters DAD + Micromass ZQ, одноквадрупольная ЖХ-МС

Метод 17: Колонка Agilent Zorbax 4,6 × 50 мм, 3,5 мкм, поддерживаемая при 40°C. Подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 2 мин. Скорость потока: 3,0 мл/мин. Длина волны: 210-400 нм DAD. Waters 2795/2695 сепарационный модуль + Waters DAD + Micromass ZQ, одноквадрупольная ЖХ-МС.

Хиральные препаративные методы ЖХ/СФХ

Метод преп-1: разделение осуществляли на системе Gilson для препаративной ЖХ (насос Gilson 333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6-позиционный) с использованием колонки Lux C1 (21,2мм × 250мм, 5мкм) с изократическим режимом (90/10 ACN:i-PrOH, 0,2% об/об NH_3) при 21мл/мин, колонку поддерживали при комнатной температуре; длина волны: 210нм

Метод преп-2: SFC-MS разделение осуществляли на системе Gilson для препаративной ЖХ (насос Gilson - 333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6-позиционный) с использованием колонки AmyC (20мм × 250мм, 5 мкм) с изократическим режимом (70/30 MeOH:CO_2, 0,2% об/об NH_3, обратное давление 125 бар) при 50 мл/мин, колонку поддерживали при 40°C. длина волны: 210нм.

Метод преп-3: SFC-MS разделение осуществляли на системе Gilson для препаративной ЖХ (насос Gilson - 333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6-позиционный) с использованием колонки Lux A1

(21,2 мм × 250мм, 5 мкм) с изократическим режимом (40/60 MeOH:CO_2, 0,2% об/об NH_3, обратное давление 100 бар) при 50мл/мин, колонку поддерживали при 40°C. длина волны: 210нм.

Если получение исходных веществ не описано, они являются коммерчески доступными, известными из литературы или могут быть легко получены специалистами в данной области с использованием стандартных процедур. Все растворители приобретались из коммерческих источников, и их использовали без дополнительной очистки.

Соединения очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием системы препаративной ВЭЖХ Waters Fractionlynx (2525 насос, 2996/2998 детектор ультрафиолетового и видимого диапазонов, 2767 устройство для манипуляций с жидкостями) или системы препаративной ВЭЖХ Gilson (322 насос, 155 детектор ультрафиолетового и видимого диапазонов, GX-281 устройство для манипуляций с жидкостями), или эквивалентной системы, как в щелочных условиях (ACN+0,1%NH_3, H_2O+0,1%NH_3), так и в кислотных условиях (ACN+0,1% HCOOH, H_2O+0,1%HCOOH), в последнем случае остаточные фракции, содержащие целевой продукт (определяемый методом ТСХ и/или ЖХМС), объединяли и растворитель либо удаляли при пониженном давлении, либо лиофилизировали; или, альтернативно, экстрагировали методом SCX (NH).

Конкретные детали используемых условий, включая колонку, растворители, градиент и модификатор (кислотный или щелочной), представлены для некоторых примеров и представлены исключительно для помощи. Когда конкретные условия не указаны, они могут быть легко оптимизированы специалистами в данной области.

Тонкослойную хроматографию осуществляли на ТСХ пластинах с Merck силикагелем 60 F254. Препаративную тонкослойную хроматографию (преп-ТСХ) осуществляли на пластинах с силикагелем Uniplate 1000 микрон или 500 микрон. Флэш-хроматографию осуществляли на Interchim PuriFlash 450 и 520Plus или с использованием системы очистки Biotage SP1 или эквивалентной ЖХСД с использованием загруженных силикагелем

картриджей.

Общая процедура синтеза

Общая процедура A

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,10 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору требуемого спирта (1,20 экв.) в ACN (концентрация 0,5M) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 1ч, затем добавляли требуемый арил-фторид (1,00 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM и водную фазу снова экстрагировали DCM (×2). Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме.

Общая процедура B

Требуемый арил-нитро (1,00 экв.) и железный порошок (5,00 экв.) объединяли в уксусной кислоте (0,3M концентрация) и метиловом спирте (концентрация 0,3M). Реакционную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между DCM и насыщенным раствором Na2CO3 (водн.). Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме.

Общая процедура C

К раствору требуемого альдегида (1,00 экв.) в DCM (концентрация 0,1 M) добавляли требуемый амин (1,10 экв.), изопропоксид титана(IV) (2,00 экв.) и уксусную кислоту (3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.) и смесь фильтровали через слой целита. Водную фазу экстрагировали 2×DCM и объединенные органические фазы промывали

насыщенным водным раствором NaCl (водн.), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме.

Общая процедура D

К палладию (10% на углероде) (10% масс.) добавляли раствор требуемого нитро-арила (1,00 экв.) в EtOH (концентрация 0,1M). Колбу вакуумировали и продували аргоном (×3), затем вакуумировали и продували водородом (×3). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали через Целит. Фильтровальную лепешку промывали DCM и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме.

Общая процедура E

К раствору требуемого фенола (1,00 экв.) в DMF (концентрация 0,2M) добавляли требуемый алкилгалогенид (1,20 экв.) с последующим добавлением карбоната цезия (2,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (×2). Органические фазы объединяли и концентрировали.

Общая процедура F

К раствору требуемого нитро-арила (1,00 экв.) в этаноле (концентрация 0,1M) в атмосфере азота (1 атм) последовательно добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (30,0 экв.) и палладий на углероде (10%) (1,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOH и AcOEt. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Общая процедура G

К смеси требуемой натрийкарбоксилатной соли или кислоты (1,00 экв.) и HATU (1,20-2,00 экв.) в DMF/DCM (концентрация 0,1M) добавляли DIPEA (3,00-8,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли требуемый амин (1,00-2,00 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано, и затем концентрировали.

Общая процедура H

6-(Имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,00 экв.) суспендировали в тионилхлориде (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Добавляли еще одну порцию тионилхлорида (10,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбонилхлорида в виде белого твердого вещества. К раствору требуемого анилина (1,00 экв.) и TEA (3,00 экв.) в DCM (концентрация 0,1M), добавляли 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбонилхлорид (1,30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано, и затем концентрировали в вакууме.

Общая процедура I

Требуемую карбоновую кислоту (1,00 экв.) суспендировали в тионилхлориде (0,21 мл, 2,93 ммоль, 30,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в толуоле и снова концентрировали с получением промежуточного ацилхлорида. К раствору требуемого анилина (1,00 экв.) и DMAP (0,20 экв.) в пиридине (концентрация 0,1M) добавляли ацилхлорид с последующим добавлением DIPEA (3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано, и затем концентрировали в вакууме.

Общая процедура J

К раствору требуемого альдегида (1,00 экв.) в DCM (концентрация 0,1 M) добавляли требуемый амин (1,10 экв.), изопропоксид титана(IV) (2,00 экв.) и уксусную кислоту (3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Остаток загружали на картридж Isolute SCX-II, промывали MeOH, затем разделяли при помощи 2M NH_3/MeOH. Элюат концентрировали в вакууме.

Общая процедура K

К раствору требуемого амина (1,00 экв.) и требуемого альдегида (1,00 экв.) в MeOH (концентрация 0,03M) добавляли изопропоксид титана(IV) (3,00 экв.) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $NaBH_3CN$ (2,50 экв.) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме.

Общая процедура L

К смеси требуемого альдегида (1,00 экв.) и гидрохлоридной соли N-[3-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-6-ий-3-карбоксамида (1,00 экв.) в MeOH (концентрация 0,075 M) добавляли уксусную кислоту (9,86 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в DCM (концентрация 0,025 M) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM и обрабатывали 10% раствором $KHSO_4$ (водн.). После перемешивания в течение 15 минут смесь подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3(водн.) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM и объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме.

Общая процедура M

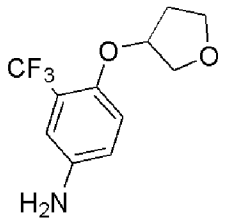
К раствору требуемой карбоновой кислоты (1,10 экв.) в DMF (концентрация 0,1M) добавляли DIPEA (3,00 экв.) и HATU (1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли N-[3-(трифторметил)фенил]-

4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (1,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали.

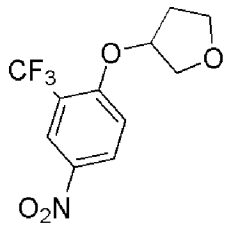
Общая процедура N

К раствору требуемой кислоты (1,00 экв.), требуемого амина (1,00-1,30 экв.) и 1-метилимидазола (3,50 экв.) в ACN (концентрация 0,2M) добавляли TCFH (1,20-1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано, и распределяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.) и EtOAc. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали 2×EtOAc и объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме.

Получение 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-3-(трифторметил)анилина - Промежуточного соединения 1



Стадия 1: 3-(4-нитро-2-(трифторметил)фенокси (Промежуточное соединение 2)



Получали из 3-гидроксителрагидрофурана (0,53 г, 6,00 ммоль) и 2-фтор-5-нитробензотрифторида (0,69 мл, 5,00 ммоль) в соответствии с общей процедурой A с получением указанного в заголовке соединения (1,52 г, 99%).

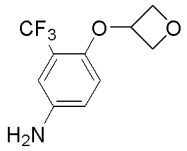
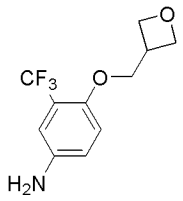
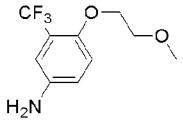
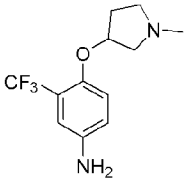
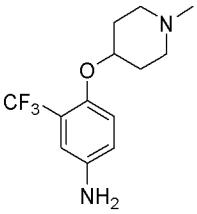
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,42 (дд, *J*=3,0, 9,0 Гц, 1H), 7,03 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,16 - 5,12 (м, 1H), 4,15 - 4,11 (м, 1H), 4,03 - 3,97 (м, 3H), 2,35 - 2,19 (м, 2H)

Стадия 2: 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-3-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 1)

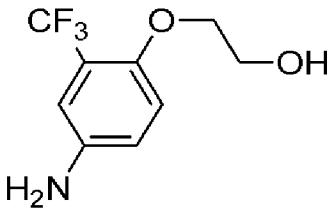
Получали из промежуточного соединения 2 (1,52 г, 5,48 ммоль) в соответствии с общей процедурой B. Остаток загружали на картридж Isolute SCX-II, промывали DCM/MeOH, затем разделяли при помощи 2M NH_3/MeOH. Элюат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 75%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,91 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,79-6,79 (м, 2H), 4,92 - 4,87 (м, 1H), 4,04 - 3,90 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,18 - 2,10 (м, 2H).

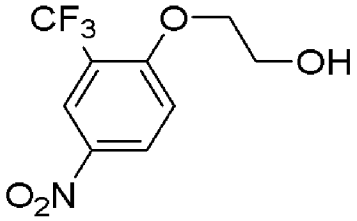
Промежуточные соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем ароматического нуклеофильного замещения, как описано для промежуточного соединения 1, стадия 1-2, с использованием соответствующих коммерчески доступных спиртов на стадии 1.

Промежуточное соединение №	Структура	Стадия 1 Количество исходного вещества (выход)	Стадия 2 Количество конечного продукта (выход)	Данные
3		0,69 мл, 5,00 ммоль (1,37г, 99%)	940 мг (73%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,91 (м, 1H), 6,76 - 6,70 (м, 1H), 6,40 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 - 5,11 (м, 1H), 4,92 (т, 2H), 4,78 (т, 9H), 3,60 (с, 2H)
4		0,69 мл, 5,00 ммоль (1,5г, 99%)	1,27 г (78%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,91 - 6,84 (м, 2H), 6,81 - 6,77 (м, 1H), 4,85 (т, J=6,9Гц, 2H), 4,57 (т, J=6,1Гц, 2H), 4,19 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,59 (шир.с, 2H), 3,50 - 3,39 (м, 1H)
5		0,69 мл, 5,00 ммоль (количественный выход)	940 мг (66%)	ЖХ-МС (ESI): метод 13 t_R = 0,88 мин; *m/z* (M+1) = 236
6		0,69 мл, 5,00 ммоль (1,45г, количественный)	1,45 г (84%)	ЖХ-МС (ESI): метод 13 t_R = 0,63 мин; *m/z* (M+1) = 261
7		0,69 мл, 5,00 ммоль (1,49г, 88%)	1,34 г (количественный)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,92 - 6,74 (м, 3H), 4,33 (с, 1H), 2,67 (шир.с, 2H), 2,35 (шир.с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,03-1,83 (м, 4H)

Получение 2-(4-амино-2-(трифторметил)фенокси)этан-1-ола - Промежуточного соединения 8



Стадия 1 - 2-(4-нитро-2-(трифторметил)фенокси)этан-1-ол (Промежуточное соединение 9)



2-фтор-5-нитробензотрифторид (0,69 мл, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутоксид калия (1,23 г, 11,0 ммоль, 2,20 экв.) и этиленгликоль (11 мл, 0,200 моль, 40,0 экв.) объединяли в THF (10,00 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед/HCl (водн.). Смесь оставляли выстаиваться в течение 1 ч и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,16г, 92%).

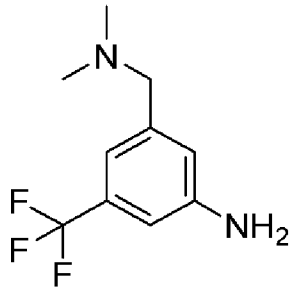
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,30 (т, J=4,3 Гц, 2H), 4,08 - 4,02 (м, 2H), 2,02 (т, J=6,5 Гц, 1H).

Стадия 2 - 2-(4-амино-2-(трифторметил)фенокси)этан-1-ол (Промежуточное соединение 8)

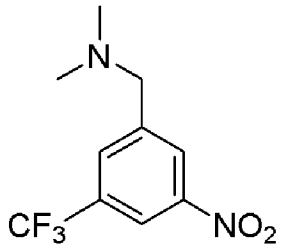
Получали из промежуточного соединения 9 (1,16 г, 4,62 ммоль) в соответствии с общей процедурой B с получением указанного в заголовке соединения (0,98 г, 89%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,81 - 6,76 (м, 1H), 4,07 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,92 (т, J = 4,5Гц, 2H), 3,55 (с, 2H).

Получение 3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)анилина (Промежуточное соединение 10)



Стадия 1 - N,N-диметил-1-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)метанамин (Промежуточное соединение 11)



Получали из 3-нитро-5-(трифторметил)бензальдегида (200 мг, 0,913 ммоль) и диметиламина (раствор 2М в THF, 0,50 мл, 1,00 ммоль) в соответствии с общей процедурой C. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 12 г, 0-2,5% 2 M NH_3 в MeOH, в DCM) давала указанное в заголовке соединение (84 мг, 37%).

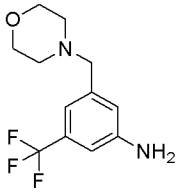
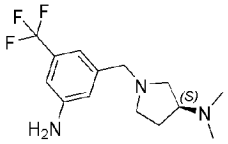
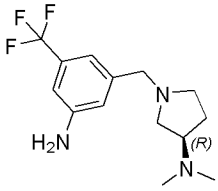
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,37 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,29 (с, 6H)

Стадия 2 - 3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 10)

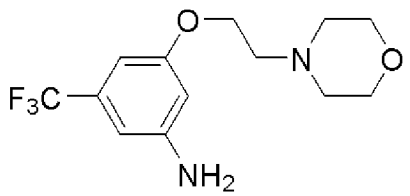
Получали из промежуточного соединения 11 (84 мг, 0,338 ммоль) в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,93 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,24 - 2,24 (м, 6H)

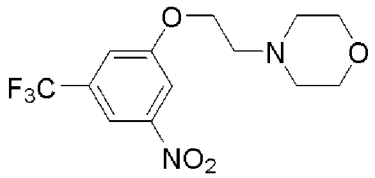
Промежуточные соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем ароматического нуклеофильного замещения, как описано для промежуточного соединения 10, стадия 1-2, с использованием соответствующих коммерчески доступных аминов на стадии 1.

Промежуточное соединение №	Структура	Стадия 1 Количество исходного вещества (выход)	Стадия 2 Количество продукта (выход)	Данные
12		150 мг, 0,685 ммоль (197мг, 99%)	134 мг (98%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 6,95 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,74 - 3,69 (м, 4H), 3,44 - 3,43 (м, 2H), 2,46 - 2,43 (м, 4H)
13		750 мг, 3,42 ммоль (707 мг, 65%)	638 мг (99%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,94 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,57 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,50 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,83 - 2,68 (м, 3H), 2,53 - 2,45 (м, 1H), 2,31 (дд, J=6,7, 8,3 Гц, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,77 - 1,68 (м, 1H)
14		750 мг, 3,42 ммоль (786 мг, 72%)	710 мг (99%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,94 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,58 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,50 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,83 - 2,69 (м, 3H), 2,53 - 2,45 (м, 1H), 2,31 (дд, J=6,8, 8,3 Гц, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 1,77 - 1,68 (м, 1H)

Получение 3-(2-морфолиноэтокси)-5-(трифторметил)анилина (Промежуточное соединение 15)



Стадия 1 - 4-(2-(3-нитро-5-(трифторметил)фенокси)этил)морфолин (Промежуточное соединение 16)



Получали из гидрохлорида 4-(2-хлорэтил)морфолина (431 мг, 2,32 ммоль) в соответствии с общей процедурой E. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 40 г, 0-100% AcOEt в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 97%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 4,34 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 2H), 3,58 (дд, J=4,6, 4,6 Гц, 4H), 2,74 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 2H), 2,52 (с, 4H), 2,51 (ддд, J=5,5, 5,5, 4,3 Гц, 4H).

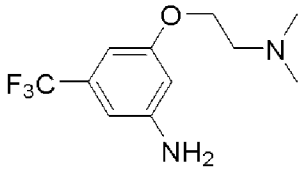
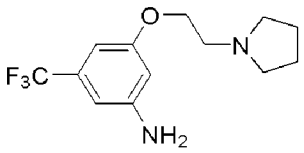
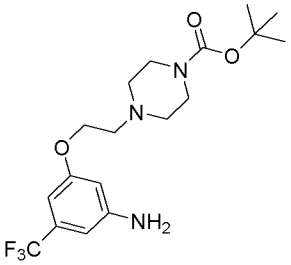
Стадия 2 - 3-(2-морфолиноэтокси)-5-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 15)

Получали из промежуточного соединения 16 (100 мг, 0,312 ммоль) в соответствии с общей процедурой F с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 93%), которое использовали без дополнительной очистки.

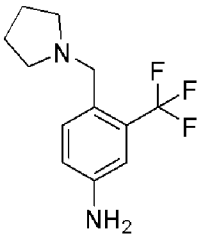
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,52 (д, J=9,5 Гц, 2H), 6,36 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,09 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,75 - 3,72 (м, 4H), 2,79 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,59 - 2,55 (м, 4H).

Промежуточные соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем нуклеофильного замещения, как описано для промежуточного соединения 15, стадия 1-2, с использованием соответствующего коммерчески доступного алкилхлорида на стадии 1.

Промежуточное соедине	Структура	Стадия 1 Количес	Стадия 2 Количе	Данные

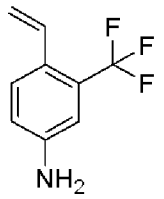
ние №		тво исходного вещества (выход)	ство продукта (выход)	
17		250 мг, 1,74 ммоль (346мг, 82%)	305 мг (93%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,54 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,37 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,06 - 4,03 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,72 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,33 (с, 6H).
18		296 мг, 1,74 ммоль (305 мг, 93%)	313 мг (90%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,55 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,10 - 4,06 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,91 - 2,86 (м, 2H), 2,64 - 2,58 (м, 4H), 1,83 - 1,79 (м, 4H).
19		378 мг, 1,52 ммоль (544 мг, 89%)	410 мг (80%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,53 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,36 - 6,34 (м, 1H), 4,10 - 4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,47 - 3,42 (м, 4H), 2,80 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,54 - 2,49 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Получение 4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)анилина (Промежуточное соединение 20)



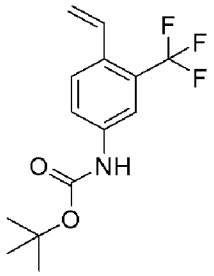
Стадия 1 - 3-(трифторметил)-4-виниланилин (Промежуточное соединение 21)

-



Смесь 4-бром-3-(трифторметил)анилина (2,50 г, 10,4 ммоль, 1,00 экв.), XPhos (497 мг, 1,04 ммоль, 0,100 экв.), XPhos Pd G2 (410 мг, 0,521 ммоль, 0,05 экв.) и K_3PO_4 (5,53 г, 26,0 ммоль, 2,50 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (45,00 мл) и воде (5,00 мл) и барботировали аргоном при обработке ультразвуком в течение 10 мин. Добавляли пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (2,1 мл, 12,5 ммоль, 1,20 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между AcOEt и водой и водный слой снова экстрагировали AcOEt. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 80г, 0-30% AcOEt в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,12г, 57%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 - 6,93 (м, 1H), 6,91 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H) 5,58 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=1,0, 11,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H).

Стадия 2 - трет-бутил (3-(трифторметил)-4-винилфенил)карбамат (Промежуточное соединение 22)

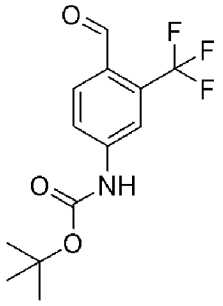


К раствору промежуточного соединения 21 (1,12 г, 5,98 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (12,00 мл) при комнатной температуре добавляли Boc_2O (1,7 мл, 7,48 ммоль, 1,25 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6ч и затем концентрировали в

вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 80г, 0-20% AcOEt в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 - 6,97 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,67 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,35 - 5,29 (м, 1H), 1,53 (с, 9H).

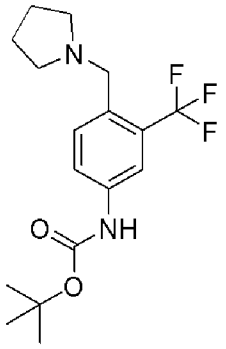
Стадия 3 - трет-бутил (4-формил-3-(трифторметил)фенил)карбамат (Промежуточное соединение 23)



Через раствор промежуточного соединения 22 (1,72 г, 5,99 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (60,00 мл) при -78°C пропускали O_3/O_2 в течение 45 мин, получая зеленую реакционную смесь. Добавляли DMSO (440 мкл, 5,99 ммоль, 1,00 экв.) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры при барботировании аргоном. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом FCC на силикагеле (картридж 80г, 0-20% AcOEt в циклогексане) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,19 г, 39%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,27 (д, J=1,94 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,94 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H).

Стадия 4 - трет-бутил (4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)карбамат (Промежуточное соединение 24)



Использовали Промежуточное соединение 23 (298 мг, 1,03 ммоль) и пирролидин (0,095 мл, 1,13 ммоль) в соответствии с общей процедурой С с получением указанного в заголовке соединения (317 мг, 89%).

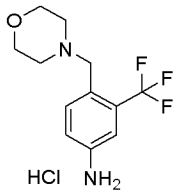
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 6,54 - 6,52 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 4H), 1,82 - 1,77 (м, 4H), 1,52 (с, 9H)

Стадия 5 - 4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 20)

К раствору промежуточного соединения 24 (315 мг, 0,915 ммоль, 1,00 экв. в MeOH (6,10 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль, 6,56 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

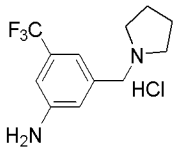
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,43 - 3,36 (м, 2H), 3,11 - 3,02 (м, 2H), 2,03 - 1,88 (м, 4H)

Промежуточное соединение, представленное в следующей таблице, получали путем восстановительного аминирования, как описано для промежуточного соединения 20, стадия 1-5, с использованием соответствующего коммерчески доступного амина на стадии 4.

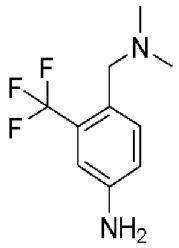
Промежуточное соединение №	**Структура**	**Стадия 4 Количество исходного вещества (выход)**	**Стадия 5 Количество продукта (выход)**	**Данные**
25		298 мг, 1,03 ммоль (323мг, 87%)	Количественный выход	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 3,92 - 3,85 (м, 4H), 3,25 - 3,20 (м, 2H), 3,12 - 3,06 (м, 2H).

Промежуточное соединение, представленное в следующей таблице,

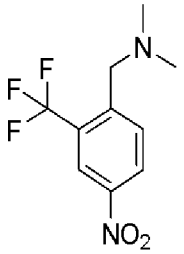
получали методом сочетания по Сузуки, как описано для промежуточного соединения 24, стадия 1-5, с использованием соответствующего коммерчески доступного арилбромида на стадии 1. Модификации катализатора указаны в таблице ниже.

Промежуточное соединение №	Структура	Стадия 1 Количество исходного вещества (выход)	Стадия 5 Количество продукта (выход)	Данные
26		2,50 г, 10,4 ммоль (1,54 г, 79%) XPhos Pd G3 заменял XPhos Pd G2	140 мг (90%)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,27 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,37 - 3,31 (м, 2H), 3,07 - 2,98 (м, 2H), 2,03 - 1,96 (м, 2H), 1,91 - 1,86 (м, 2H)

Получение 4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)анилина (Промежуточное соединение 27)



Стадия 1 - N,N-диметил-1-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)метанамин (Промежуточное соединение 28)



Получали из 4-нитро-2-(трифторметил)бензальдегида (125 мг, 0,570 ммоль) и диметиламина (2М раствор в THF, 0,31 мл, 0,628 ммоль) в соответствии с общей процедурой C с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,38 (дд,

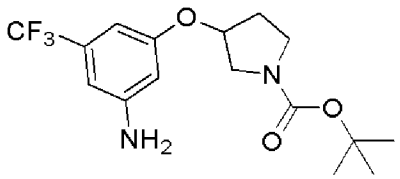
J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,30 (с, 6H)

Стадия 2 - 4-((диметиламино)метил)-3-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 27)

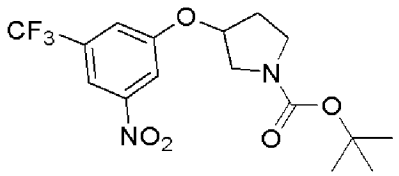
Получали из промежуточного соединения 28 (132 мг, 0,532 ммоль) в соответствии с общей процедурой D с получением указанного в заголовке соединения (104 мг, 90%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=2,4, 8,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,24 (с, 6H).

Получение 3-(3-амино-5-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 29)



трет-бутил 3-(3-нитро-5-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 30)



Смесь трибутилфосфина (0,90 мл, 3,62 ммоль, 1,50 экв.) и диизопропилазодикарбоксилата (0,71 мл, 3,62 ммоль, 1,50 экв.) в THF (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем добавляли по каплям смесь 3-нитро-5-(трифторметил)фенола (500 мг, 2,41 ммоль, 1,00 экв.) и N-Boc-3-пирролидинола (678 мг, 3,62 ммоль, 1,50 экв.) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 25г, 0-100% AcOEt в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (367 мг, выход 67%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (с, 1H), 7,89 - 7,86 (м, 1H), 7,44 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,05 - 4,94 (м, 2H), 3,74 - 3,49 (м,

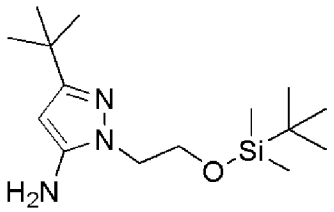
5H), 2,22 - 2,21 (м, 2H), 1,48 (с, 9H)

Трет-бутил 3-(3-амино-5-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 29)

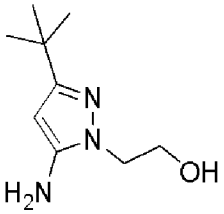
Получали из промежуточного соединения 30 (300 мг, 0,805 ммоль) в соответствии с общей процедурой F. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Sunfire® C18 19×150мм, 10мкм 40-100% ACN/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (170 мг, 61%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,52 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,33 - 6,30 (м, 1H), 4,89 - 4,83 (м, 1H), 3,65 - 3,43 (м, 4H), 2,22 - 2,11 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Получение 3-(трет-бутил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-5-амина (Промежуточное соединение 31)



Стадия 1 - 2-(5-амино-3-(трет-бутил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол (Промежуточное соединение 32)



Раствор 4,4-диметил-3-оксопентаннитрила (5,00 г, 39,9 ммоль), 2-гидроксиэтилгидразина (3,0 мл, 43,9 ммоль) и концентрированной HCl (37%) (0,10 мл, 1,21 ммоль) перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 23 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаточное маслянистое твердое вещество растирали в порошок с циклогексаном (30 мл), растворитель сливали и остаток сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,082 г, 97%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,43 (с, 1H), 4,02 - 3,95 (м, 4H),

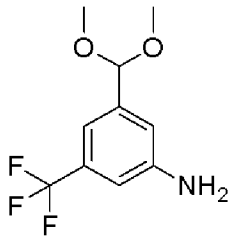
3,64 (шир.с, 2H), 1,25 (с, 9H).

Стадия 2 - 3-(трет-бутил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-5-амин (Промежуточное соединение 31)

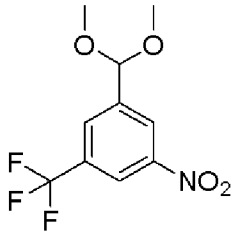
К раствору промежуточного соединения 32 (7,08 г, 38,6 ммоль) в DMF (63,00 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли имидазол (7,89 г, 0,116 моль). Добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (8,74 г, 58,0 ммоль), 3 порциями, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали на бане лед/вода и медленно добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (водн.) (60 мл). Добавляли DCM (70 мл) и водную фазу разбавляли водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали 3×DCM и объединенные органические фазы промывали 3×5% LiCl(водн.), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и очистка колоночной хроматографией на силикагеле (AcOEt/циклогексан от 0% до 50%) давала указанное в заголовке соединение (8,905 г, 77%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,36 (с, 1H), 4,07 (т, J=4,7 Гц, 2H), 3,90 (т, J=4,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,83 (с, 9H), -0,04 (с, 6H).

Получение 3-(диметоксиметил)-5-(трифторметил)анилина (Промежуточное соединение 33)



Стадия 1 - 1-(диметоксиметил)-3-нитро-5-(трифторметил)бензол (Промежуточное соединение 34)



К раствору 3-нитро-5-(трифторметил)бензальдегида (2,00 г,

9,13 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (25,00 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (864 мг, 4,54 ммоль, 0,498 экв.) и триметилортоформиат (2,9 мл, 26,5 ммоль, 2,90 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 66 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между AcOEt и насыщенным водным раствором Na_2CO_3(водн.) и водную фазу экстрагировали 2×AcOEt. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (2,42 г).

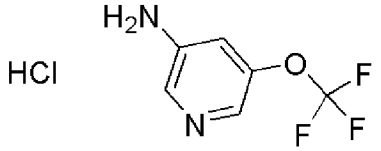
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,08 (1H, с), 5,53 (1H, с), 3,37 (6H, с)

Стадия 2 - 3-(диметоксиметил)-5-(трифторметил)анилин (Промежуточное соединение 33)

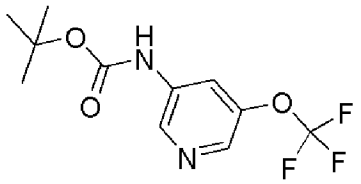
К раствору промежуточного соединения 34 (3,18 г, 12,0 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,00 мл) и уксусной кислоте (15,00 мл) добавляли железный порошок (3,35 г, 60,0 ммоль, 5,00 экв.). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь забирали пипеткой из железного порошка и концентрировали в вакууме. Фильтрат растворяли в Et_2O (30 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.) и водную фазу экстрагировали 2×Et_2O. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 64%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,10 (1H, с), 6,92 (1H, с), 6,84 (1H, с), 5,32 (1H, с), 4,83 2H, шир.с), 3,32 (6H, с).

Получение гидрохлоридной соли 5-(трифторметокси)пиридин-3-амина (Промежуточное соединение 86)



Стадия 1; трет-бутил N-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]карбамат (Промежуточное соединение 87)



Смесь трет-бутилкарбамата (102 мг, 0,868 ммоль), XantPhos (63 мг, 0,108 ммоль), аддукта трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ (37 мг, 0,0362 ммоль) и карбоната цезия (283 мг, 0,868 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали азотом и обрабатывали 3-бром-5-(трифторметокси)пиридином (175 мг, 0,723 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, который затем промывали диоксаном, и объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (0-100%, EtOAc в циклогексане), затем сушили в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 0,413 ммоль, 57%).

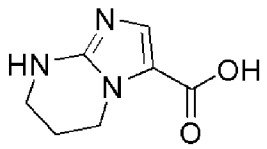
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 - 8,21 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 2; гидрохлоридная соль 5-(трифторметокси)пиридин-3-амина (Промежуточное соединение 86)

К раствору промежуточного соединения 87 (115 мг, 0,413 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4N в диоксане (3,0 мл, 0,413 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и фильтровали с получением белого твердого вещества, промывали эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,280 ммоль, 68%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,0 Гц, 1H).

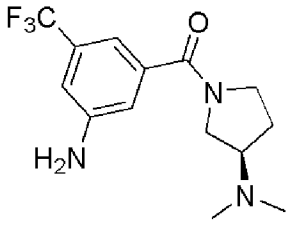
Получение 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 88)



Имидазо[1,2-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,613 ммоль) растворяли/суспендировали в EtOH (6,00 мл) и добавляли 12 М раствор хлористого водорода (0,60 m, 7,20 ммоль) перед дегазированием и добавлением оксида платины (IV) (22 мг, 0,0969 ммоль), с последующим гидрированием. Поддерживали в атмосфере водорода в течение 2 часов, затем добавляли воду (1,00 мл) и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит для удаления катализатора и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (100 мг, 97,58%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 13,09 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,18 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,39 - 3,31 (м, 2H), 2,05 - 1,99 (м, 2H).

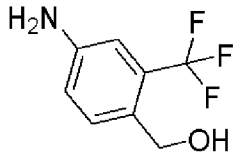
Получение (*R*)-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанона (Промежуточное соединение 111)



К раствору 3-амино-5-(трифторметил)бензойной кислоты (205 мг, 1,00 ммоль), (*R*)-(+)-3-(диметиламино)пирролидина (0,38 мл, 3,00 ммоль) и TEA (0,42 мл, 3,00 ммоль) в DCM (5,00 мл) и DMF (5,00 мл) добавляли PyBOP (781 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, частично концентрировали в вакууме и остаток распределяли между насыщенным раствором NaCl(водн.) и EtOAc. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc и органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl(водн.), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка методом FCC (0-10% 2M NH_3/MeOH в DCM) давала целевой продукт (290 мг, 87%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 6,90 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,73 - 3,48 (м, 2H), 3,44 - 3,39 (м, 1H), 3,27 - 3,22 (м, 1H), 2,83 - 2,67 (м, 1H), 2,28 - 2,21 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,09 - 2,00 (м, 1H), 1,80 - 1,71 (м, 1H)

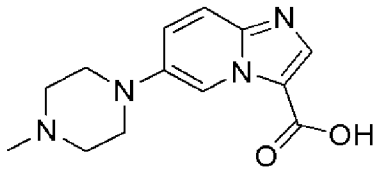
Получение [4-амино-2-(трифторметил)фенил]метанола (Промежуточное соединение 112)



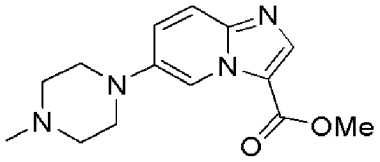
К раствору [4-нитро-2-(трифторметил)фенил]метанола (1000 мг, 4,52 ммоль) и NH_4Cl (121 мг, 2,26 ммоль) в EtOH (50 мл) и воде (50 мл) при 75°C добавляли железный порошок (2526 мг, 45,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, снова растворяли в 2:1 DCM/циклогексане и фильтровали, объединенные фильтраты упаривали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 4,19 ммоль, 93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=2,4, 8,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,90 - 3,84 (с, 2H), 1,70 (с, 1H).

Получение 6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 113)



Стадия 1; Метил 6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 114)



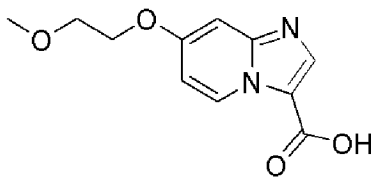
К раствору этил 6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилата

(807 мг, 3,00 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (275 мг, 0,300 ммоль), BINAP (560 мг, 0,900 ммоль) и трет-бутоксид натрия (403 мг, 4,20 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом, затем добавляли 1-метилпиперазин (0,37 мл, 3,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который затем промывали MeOH. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме, остаток очищали методом FCC (0-100% EtOAc в циклогексане, затем 0-100% MeOH в EtOAc). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

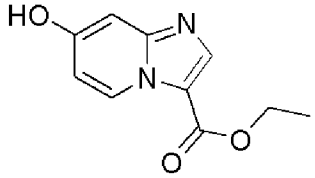
Стадия 2; 6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 113)

LiOH (314 мг, 13,1 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к промежуточному соединению 114 (1200 мг, 4,37 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток промывали водой и водную фазу доводили до pH 7 раствором 1M HCl(водн.) и промывали при помощи DCM. Водные фракции концентрировали в вакууме с получением смеси продукта и неорганических солей. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 115)



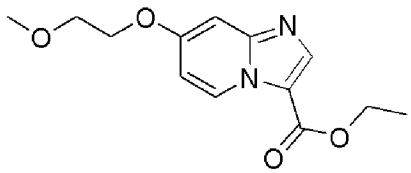
Стадия 1 - этил 7-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 116)



К раствору 2-аминопиридин-4-ола (400 мг, 3,63 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли этил 2-хлор-3-оксо-пропаноат (547 мг, 3,63 ммоль) и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток растирали в порошок в EtOAc, твердое вещество собирали и очищали методом FCC на диоксиде кремния (25г, 0-10% MeOH в DCM, 10 колоночных объемов), затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (367 мг, 1,78 ммоль, 49%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 12,32 (с, 1H), 9,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,25 - 7,18 (м, 2H), 4,44 - 4,38 (м, 2H), 1,39 - 1,35 (м, 3H).

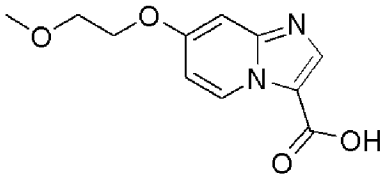
Стадия 2 - этил 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 117)



К раствору промежуточного соединения 116 (365 мг, 1,77 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (6,00 мл) добавляли K_2CO_3 (367 мг, 2,66 ммоль, 1,50 экв.) и 2-бромэтилметиловый эфир (0,18 мл, 1,95 ммоль, 1,10 экв.) и смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и промывали водой, водой/насыщенным солевым раствором 1:1, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (202 мг, 0,764 ммоль, 43%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 9,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=2,6, 7,7 Гц, 1H), 4,38 - 4,25 (м, 4H), 3,74 - 3,71 (м, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

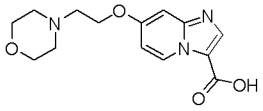
Стадия 3 - 7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 115)



К раствору промежуточного соединения 117 (200 мг, 0,757 ммоль, 1,00 экв.) в THF (4 мл) добавляли раствор LiOH моногидрата (79 мг, 1,89 ммоль, 2,50 экв.) в воде (1 мл) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем нагревали до 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 2 водным раствором 2M HCl и экстрагировали при помощи EtOAc, органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Выделяли 18 мг твердого вещества. Водный слой концентрировали, затем растирали в порошок с MeOH и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (178 мг, количественный выход).

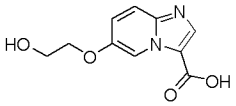
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 9,23 - 9,21 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,34 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,5, 7,7 Гц, 1H), 4,37 - 4,33 (м, 2H), 3,76 - 3,72 (м, 2H), 3,35 - 3,34 (м, 3H).

Промежуточное соединение, представленное в следующей таблице, получали путем нуклеофильного замещения, как описано для промежуточного соединения 115, стадия 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного алкилхлорида на стадии 2. Такие процедуры могут включать незначительные изменения.

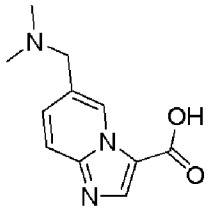
Промежуточное соединение №	**Структура**	**Стадия 2 Количество исходного вещества (выход)**	**Стадия 3 Количество продукта (выход)**	**Данные**
118		4-(2-хлорэтил) морфолин: 180 мг, 1,2 ммоль Промежуточное соединение 116: 225 мг, 1,1 ммоль (182 г, 52%)	163 мг (количественный)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,96 - 11,81 (с, 1H), 9,25 - 9,21 (д, 1H), 8,45 - 8,41 (с 1H), 7,40 - 7,37 (д, 1H), 7,18 - 7,13 (дд 1H), 4,70 - 4,65 (т, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 4H),

				3,66 - 3,60 (т, 4H)

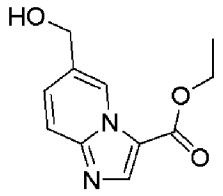
Промежуточное соединение, представленное в следующей таблице, получали, как описано для промежуточного соединения 115, стадия 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного аминопиридин-ола на стадии 1 и с использованием соответствующего электрофила на стадии 2. Такие процедуры могут включать незначительные изменения.

Промежуточное соединение №	**Структура**	**Стадия 1 Количество исходных веществ (выход)**	**Стадия 2 Количество исходных веществ (выход)**	**Стадия 3 Количество продукта (выход)**	**Данные**
119		6-аминопиридин-3-ол: 1,00 г, 9,1 ммоль этил 2-хлор-3-оксо-пропаноат: 1,37 г, 9,08 ммоль (0,90g, 48%)	Продукт Стадия 1: 100 мг, 0,485 ммоль этилен карбонат: 47 мг, 0,533 ммоль (92 мг 76%)	80 мг (количественный)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=2,5, 9,7 Гц, 1H), 4,99 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,38 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,08 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,81 - 3,76 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Получение 6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 120)



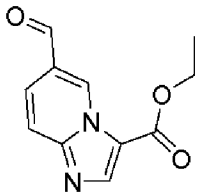
Стадия 1; этил 6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 121)



К суспензии 2-амино-5-пиридинметанола (0,50 г, 4,03 ммоль) и (Z)-2-хлор-3-этокси-3-оксо-проп-1-ен-1-олата калия (1,52 г, 8,06 ммоль) в EtOH (5,0 мл) при 20°C добавляли по каплям серную кислоту (0,21 мл, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 минут и добавляли пиридин (0,39 мл, 4,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в циклогексане, затем 3/1 EtOAc/EtOH) с получением указанного в заголовке продукта (645 мг, 73%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,26 (с, 1H), 8,27 - 8,26 (м, 1H), 7,68 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,41 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,63 (с, 1H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2; этил 6-формилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 122)

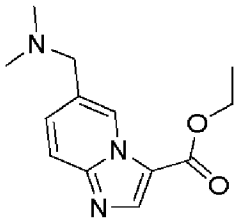


К смеси промежуточного соединения 121 (460 мг, 2,09 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли оксид марганца(IV) (1816 мг, 20,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали при помощи DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения (414 мг, 91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,05 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,1 Гц, 3H)

Стадия 3; этил 6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 123)



К раствору промежуточного соединения 122 (210 мг, 0,962 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли раствор 2M диметиламина (2,2 мл, 4,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли раствор $NaBH_3CN$ (67 мг, 1,06 ммоль) в MeOH (0,25 мл) и AcOH (0,31 мл, 5,38 ммоль) и раствор перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH 8-9 добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc, органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% 3:1 EtOAc:EtOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, 61%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (с, 1H), 8,29 - 8,28 (м, 1H), 7,72 - 7,69 (м, 1H), 7,52 - 7,48 (м, 1H), 4,42 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,33 (с, 6H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H)

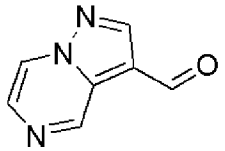
Стадия 4: 6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 120)

К раствору 2 M NaOH (1,2 мл, 2,36 ммоль) в MeOH (4,50 мл) добавляли промежуточное соединение 123 (144 мг, 0,582 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Реакционную смесь концентрировали. pH доводили до pH 2 водным раствором 2M HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

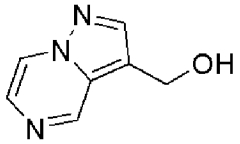
соединения, которое использовали без очистки на следующей стадии (количественный выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,20 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,08 (дд, J=1,5, 9,3 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=0,7, 9,3 Гц, 1H), 4,57 - 4,53 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,78 (с, 3H)

Получение пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбальдегида (Промежуточное соединение 124)



Стадия 1; пиразоло[1,5-a]пиразин-3-илметанол (Промежуточное соединение 125)



К раствору пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (130 мг, 0,797 ммоль) в THF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли изобутилхлорформиат (0,12 мл, 0,956 ммоль) и 4-метилморфолин (0,11 мл, 0,956 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов, затем фильтровали для удаления твердого остатка и добавляли к раствору $NaBH_4$ (45 мг, 1,20 ммоль) в EtOH (5,0 мл) при 0°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 2N раствором HCl и органические слои экстрагировали EtOAc, затем концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (50 мг, 42%), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

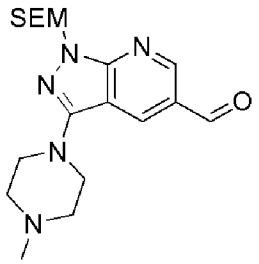
Стадия 2; пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбальдегид (Промежуточное соединение 124)

Промежуточное соединение 125 (60 мг, 0,402 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл) и добавляли оксид марганца(IV) (350 мг, 4,02 ммоль), затем перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали

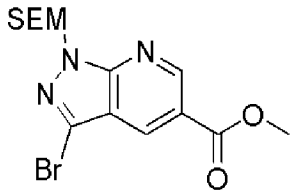
через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 51%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,15 (с, 1H), 9,72 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=1,5, 4,7 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H).

Получение 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегида (Промежуточное соединение 126)



Стадия 1; метил 3-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (Промежуточное соединение 127)

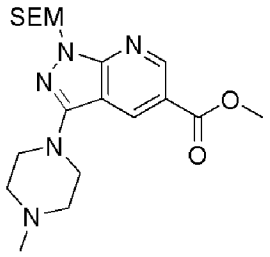


Метил 3-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (512 мг, 2,00 ммоль) растворяли в DMF (6,0 мл) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением NaH (60%, 96 мг, 2,40 ммоль), затем добавляли SEM-Cl (0,71 мл, 4,00 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали при помощи EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Твердое вещество очищали методом FCC (25г колонка, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (513 мг, 66%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,68 - 3,57 (м, 2H), 0,95 - 0,89 (м, 2H), 0,00 (с, 9H)

Стадия 2; метил 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(2-

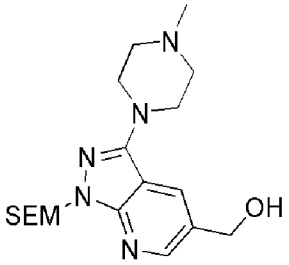
триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (Промежуточное соединение 128)



Смесь промежуточного соединения 127 (200 мг, 0,518 ммоль), Cs_2CO_3 (253 мг, 0,777 ммоль), 1-метилпиперазина (0,29 мл, 2,59 ммоль) и XantPhos (45 мг, 0,0777 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали в атмосфере N_2, затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (24 мг, 0,0259 ммоль), пробирку закрывали и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали методом FCC (0-50% [75:15:10 EtOAc:EtOH:7M NH_3/MeOH] в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 63%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,69 - 3,53 (м, 6H), 2,67 - 2,59 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 0,98 - 0,89 (м, 2H), -0,05 (с, 9H)

Стадия 3; [3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]метанол (Промежуточное соединение 129)



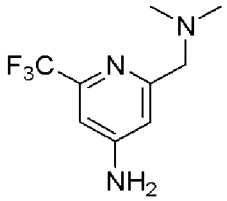
Смесь промежуточного соединения 128 (40 мг, 0,0986 ммоль) в DCM (2,0 мл) охлаждали до 0°C и добавляли 1 M диизобутилалюминий гидрида (0,20 мл, 0,197 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, затем 0,5 мл NaOH 2N. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем

добавляли $MgSO_4$. Смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением (45 мг, 100%), это вещество использовали на следующей стадии без очистки.

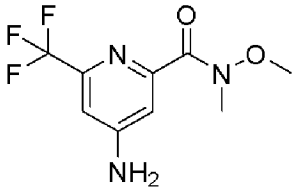
Стадия 4; 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегид (Промежуточное соединение 126)

Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 125, исходя из промежуточного соединения 129 (45 мг, 0,119 ммоль) в 2-метил-THF (1,0 мл), при 50°C в течение 2ч, получали указанное в заголовке соединение (35 мг, 78%) и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Получение 2-((диметиламино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (Промежуточное соединение 130)



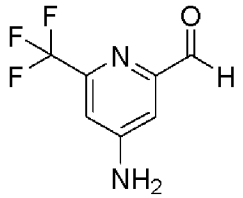
Стадия 1: 4-амино-N-метокси-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамид (Промежуточное соединение 131)



Получали из 4-амино-6-(трифторметил)пиколиновой кислоты (445 мг, 2,16 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (232 мг, 2,37 ммоль) в соответствии с общей процедурой A. Очистку осуществляли при помощи FCC на диоксиде кремния (картридж 80г, 0-50% EtOAc в циклогексане (+0,1% NEt_3)) с получением указанного в заголовке соединения (369 мг, 68%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 6,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,84 - 6,78 (м, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,24 (с, 3H)

Стадия 2: 4-амино-6-(трифторметил)пиколинальдегид (Промежуточное соединение 132)



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 131 (308 мг, 1,24 ммоль) в THF (4,82 мл), охлажденному на бане лед/вода, добавляли $LiAlH_4$ (2М в THF, 0,62 мл, 1,24 ммоль) по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже 6°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и разбавляли безводным Et_2O (5 мл). Добавляли воду (47 мкл), 15% NaOH(водн.) (47 мкл) и воду (141 мкл), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный $MgSO_4$, реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (252 мг, >100%), которое использовали на следующей стадии без очистки

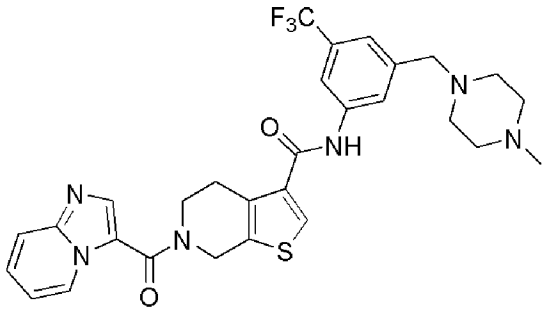
ЖХ-МС (ESI) Метод 12: t_R = 0,95 мин; m/z (M+1) = 191

Стадия 3: 2-((диметиламино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (Промежуточное соединение 130)

Получали из промежуточного соединения 132 (126 мг, 0,663 ммоль) и диметиламина (2М раствор в THF) (0,33 мл, 0,663 ммоль) в соответствии с общей процедурой D. Очистку осуществляли при помощи FCC на диоксиде кремния (картридж 12г, 0-8% 2М NH_3/MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 44%).

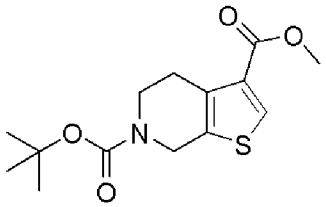
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 6,78 - 6,77 (м, 2H), 6,49 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,18 (с, 6H).

Пример 1; Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 1

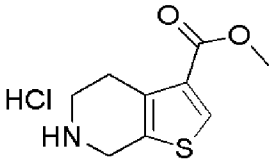
Стадия 1; 6-(трет-бутил) 3-метил 4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 35)



6-(трет-Бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,249 г, 4,41 ммоль) и карбонат цезия (2,154 г, 6,61 ммоль) растворяли в безводном DMF (объем: 15 мл), затем добавляли одной порцией CH_3I (0,413 мл, 6,61 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (20 мл) затем промывали насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали нормально-фазовой FCC (диоксид кремния, градиент н-гептан:AcOEt от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (1,21 г, 4,07 ммоль, выход 92%).

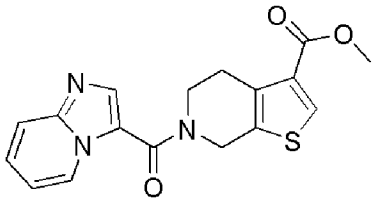
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,98 (с, 1H) 4,62 (шир.с, 2H) 3,84 (с, 1H) 3,67 (т, J=5,70 Гц, 1H) 2,99 (шир.т, J=5,48 Гц, 1H) 1,49 (с, 1H)

Стадия 2; метил 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 36)



Промежуточное соединение 35 (1,21 г, 4,07 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (7 мл, 230 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли этанол и растворитель выпаривали при пониженном давлении до получения указанного в заголовке соединения (0,921г, 3,94 ммоль, выход 97%). Это соединение будет использоваться на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3; метил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 37)



Имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (208 мг, 1,284 ммоль), промежуточное соединение 36 (200 мг, 0,856 ммоль) и TBTU (412 мг, 1,284 ммоль) растворяли в 6 мл DCM/DMF 1:1, затем добавляли одной порцией DIPEA (0,598 мл, 3,42 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1ч. Неочищенное вещество разбавляли при помощи DCM (10 мл), затем промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2×15 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×15 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой FCC (колонка C18, градиент A:B от 100:0 до 0:100 Элюент A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0,1 Элюент B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0,1) с получением указанного в заголовке соединения (155,2 мг, 0,455 ммоль, выход 53,1%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,05 - 9,10 (м, 1H) 8,04 (с, 1H) 7,99 - 8,03 (м, 1H) 7,81 (д, *J*=8,99 Гц, 1H) 7,42 - 7,50 (м, 1H) 7,04 (т, *J*=6,91 Гц, 1H) 5,03 (с, 2H) 4,09 (т, *J*=5,81 Гц,

2H) 3,87 (с, 3H) 3,22 (шир.т, *J*=5,59 Гц, 2H)

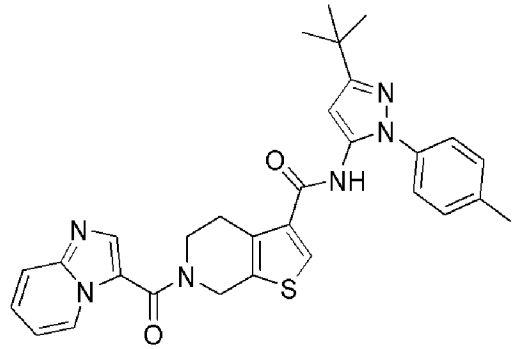
Стадия 4: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 1)

3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)анилин (84 мг, 0,308 ммоль) растворяли в безводном THF (Объем: 6 мл, соотношение: 1.500) в атмосфере азота, смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем добавляли по каплям n-BuLi 2,5M в гексане (0,098 мл, 0,246 ммоль) через 5 минут и раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 37 (42 мг, 0,123 ммоль) в THF (Объем: 6 мл) по каплям в течение 10 мин, затем температуру повышали до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч. К раствору добавляли 10 мл воды и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой FCC (колонка C18, градиент A:B от 100:0 до 0:100, где элюент A = H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0,1 и элюент B = H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0,1) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 0,055 ммоль, выход 45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,34 (с, 1H), 8,93 (д, J=6,80 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,99 Гц, 1H), 7,44 (шир.т, J=7,80 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,07 (т, J=6,72 Гц, 1H), 4,99 (шир.с, 2H), 3,95 (шир.т, J=5,59 Гц, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,01 - 3,10 (м, 2H), 2,27 - 2,43 (м, 8H), 2,15 (шир.с, 3H)

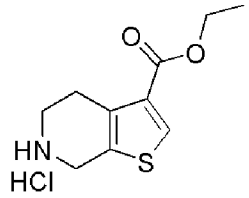
ЖХ-МС (ESI) метод 1: t_R = 0,92 мин; m/z (M+1) = 583,2.

Пример 2; Получение N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 2

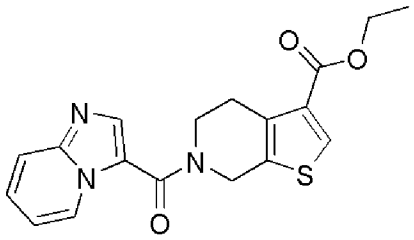
Стадия 1; этил 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 38)



К раствору 6-(трет-бутил) 3-этил 4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилата (4,88 г, 15,67 ммоль) в Et_2O (Объем: 78 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (19,59 мл, 78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество выделяли и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,58 г, 14,45 ммоль, выход 92%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,58 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,25 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,39 - 3,34 (м, 2H), 3,07 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; этил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 39)

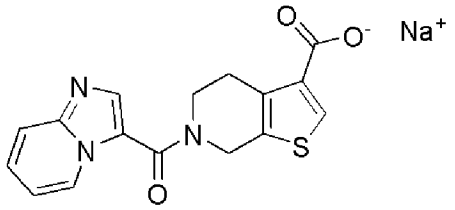


К раствору промежуточного соединения 38 (1,40 г, 5,65 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,916 г, 5,65 ммоль) в DCM (28,3 мл) добавляли DIPEA (5,92 мл, 33,9 ммоль) с

последующим добавлением T3P (6,73 мл, 11,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Неочищенное вещество разбавляли DCM, добавляли воду и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем фазы разделяли, водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали нормально-фазовой FCC (диоксид кремния, градиент DCM:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения (1,75 г, 4,92 ммоль, выход 87%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72 (дт, J = 9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J = 9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 4,32 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 4,08 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,20 (тт, J = 5,9, 1,7 Гц, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3; натрий 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 40)



К раствору промежуточного соединения 39 (1,75 г, 4,92 ммоль) в MeOH (49,2 мл) добавляли 1M NaOH (4,92 мл, 4,92 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 - 8,89 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,75 - 7,68 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,08 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,92 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,12 (т, 5,8 Гц, 2H).

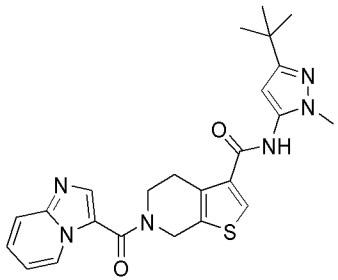
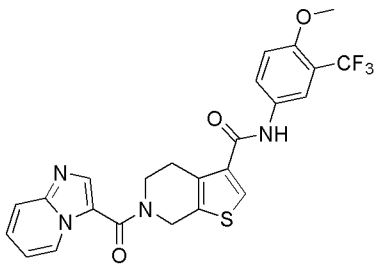
Стадия 4; N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 2)

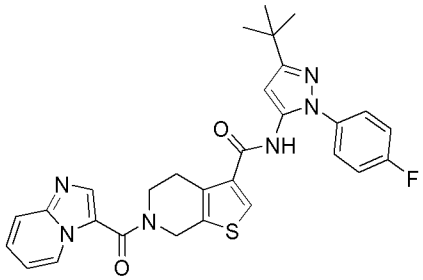
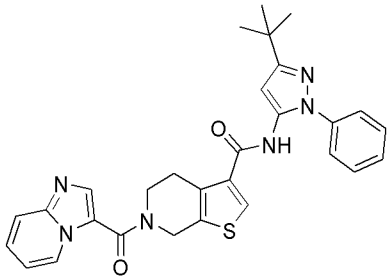
Получали из натриевого промежуточного соединения 40 (100 мг, 0,286 ммоль) и 3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-амина (65,6 мг, 0,286 ммоль) в соответствии с общей процедурой G. Неочищенное вещество охлаждали, разбавляли при помощи DCM и добавляли воду. Смесь перемешивали 15 минут и фазы разделяли. Органические фазы промывали 5% раствором лимонной кислоты, водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (23,1 мг, 0,043 ммоль, выход 15%)

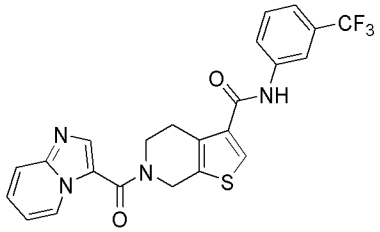
^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,94 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,73 (дт, J = 9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 2H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,09 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,93 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

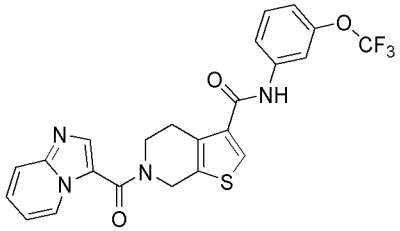
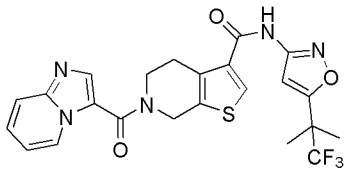
ЖХ-МС (ESI) метод 2: t_R = 2,18 мин; m/z (M+1) = 539,0.

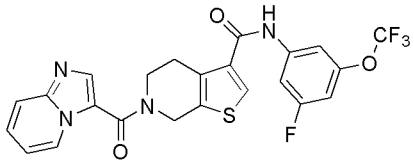
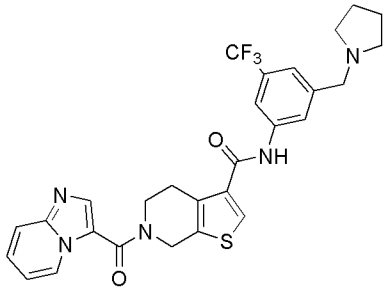
Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 2, стадия 1-4, с использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного амина на стадии 4. Модификации связующих агентов (например, HATU вместо T3P), преобразование соли в свободное основание или условия хроматографической очистки (например, преп-ВЭЖХ или флэш-хроматографии) приведены в таблице. Для Примера 44 и Примера 45 абсолютная конфигурация была присвоена на основании логического вывода путем осуществления нерацемизирующих химических реакций с реагентами, абсолютная конфигурация которых известна.

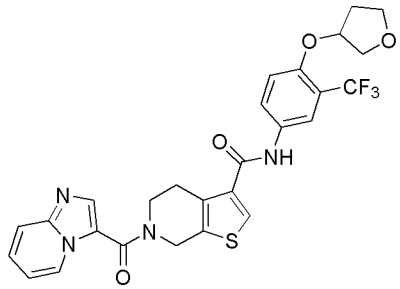
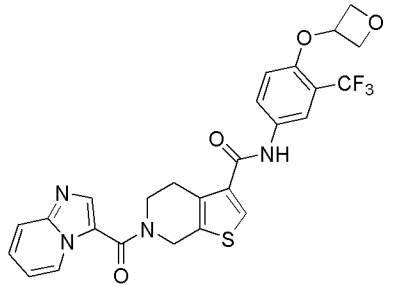
Пример №	Структура	Общая процедура - Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
3		Общая процедура G Амин: 43,9 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.)	21,7 мг (16%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,95 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73 (дт, J = 9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 9,1, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,09 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,97 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 1,23 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 2,80 мин; m/z (M+1) = 463.
4		Общая процедура G Амин: 54,7 мг, 0,286 ммоль) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.)	18,8мг (13%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 8,96 (дт, J = 7,0, 1,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,07 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (дт, J = 9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 8,8, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,10 (тд, J = 6,9, 1,4 Гц,

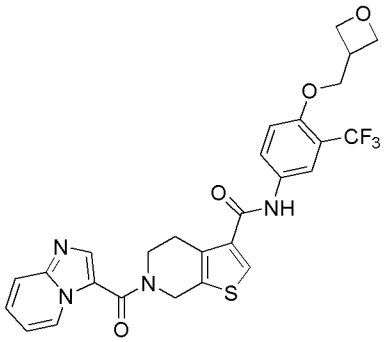
					1H), 5,02 (с, 2H), 3,98 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,07 (с, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 2,80 мин; m/z (M+1) = 463.
5		Общая процедура G Амин: 0,067 г, 0,286 ммоль) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.)	4мг (3%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,96 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 7,11 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,04 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,02 (с, 2H), 1,36 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 2 t_R = 2,05 мин; m/z (M+1) = 543,2
6		Общая процедура G Амин: 61,6 мг, 0,286 ммоль) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.)	9,8мг (7%)	Преп-ВЭЖХ + промывка раствором $NaHCO_3$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,95 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77 - 7,69 (м, 1H), 7,57 - 7,43 (м, 5H), 7,36 - 7,29 (м, 1H), 7,10 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,94 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,93

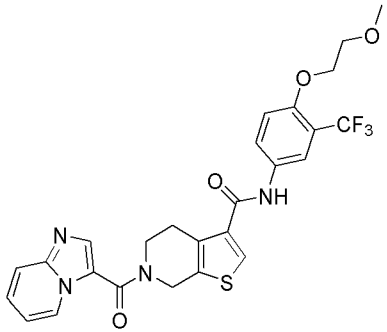
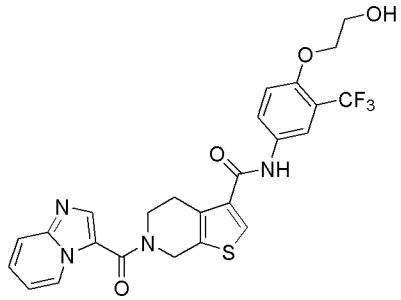
					(с, 2Н), 1,32 (с, 9Н). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 2,44 мин; m/z (М+1) = 525,2
7		Общая процедура G Амин: 0,036 мл, 0,286 ммоль) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.)	23 мг (17%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}Н ЯМР (300 МГц, МеОН-d_4) δ 8,98 (дт, J = 7,1, 1,2 Гц, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,69 (дт, J = 9,1, 1,2 Гц, 1Н), 7,53 (ддт, J = 10,4, 4,1, 2,1 Гц, 2Н), 7,41 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,11 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1Н), 5,08 (с, 2Н), 4,10 (т, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,18 (т, J = 6,0 Гц, 2Н). ЖХ-МС (ESI): метод 2 t_R = 1,96 мин; m/z (М+1) = 471.

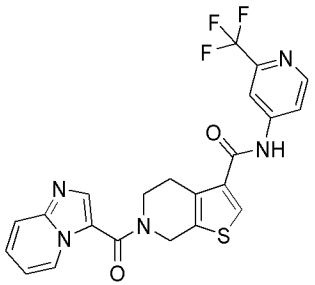
8		Общая процедура G Амин: (0,046 мл, 0,344 ммоль) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.)	35 мг (25%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,96 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 2H), 7,53 - 7,40 (м, 2H), 7,15 - 7,02 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,98 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,06 (с, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 4 t_R = 2,46 мин; m/z (M+1) = 487,0
9		Общая процедура G Амин: (0,083 г, 0,429 ммоль) Промежуточное соединение 40: 100 мг (1,0 экв.) ТЗР: 2,0 экв.	36 мг (25%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (с, 1H), 8,95 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73 (дт, J = 9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 8,8, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,97 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,07 (с, 2H), 1,58 (с, 6H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R= 2,35 мин; m/z (M+1) = 504,1

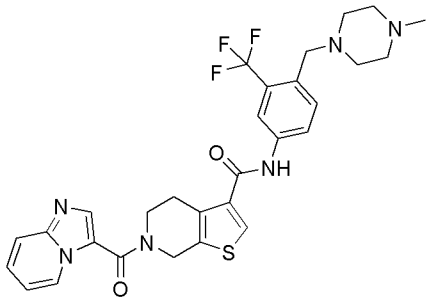
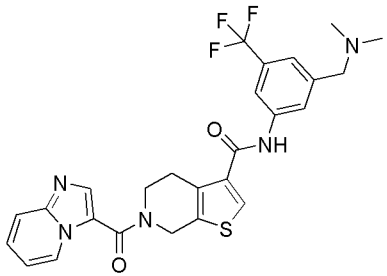
10		Общая процедура G Амин (0,059 мл, 0,429 ммоль) Промежуточное соединение 40: 75 мг	12,7 мг (12%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,96 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,78 - 7,64 (м, 3H), 7,46 (ддд, J = 8,8, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,15 - 7,01 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,98 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,07 (с, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 2 t_R= 2,13 мин; m/z (M+1) = 505,0
11		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 26) (118 мг, 0,420 ммоль) Промежуточное соединение 40: 140 мг, 0,420 ммоль	8 мг 4%	Обращенно-фазовая FCC	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,96 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 - 8,11 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,73 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J=1,5, 7,0, 9,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,10 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,11 - 3,05 (м, 2H), 2,48 - 2,43 (м, 4H), 1,75 - 1,67 (м, 4H). ЖХ-МС (ESI): метод 5 t_R = 2,85 мин; m/z (M+1) = 554,2

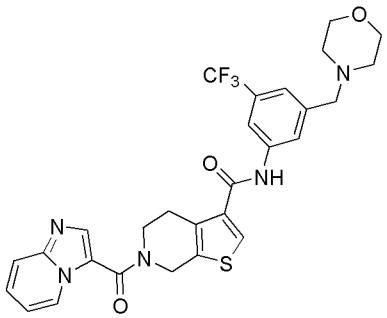
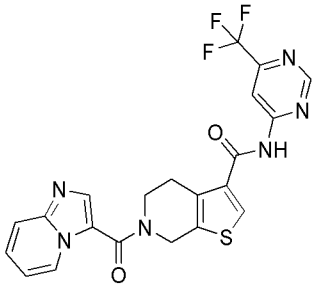
12		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 2) (38 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 51 мг (1,0 экв.)	31 мг 36%	Фильтрование после гашения водой	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (дд, J=2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,72 - 7,68 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 6,99 - 6,92 (м, 2H), 5,02 (с, 3H), 4,12 - 4,06 (м, 3H), 4,00 - 3,93 (м, 3H), 3,23 (т, J= 5,7Гц, 2H), 2,23 - 2,17 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,39 мин; m/z (M+1) = 557,3
13		Общая процедура G Амин (36 мг, 0,153 ммоль, промежуточное соединение 3) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной	14 мг 16%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (с, 1H), 8,97 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 - 8,12 (м, 3H), 7,90 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,43 - 5,39 (м, 1H), 5,03 - 4,94 (м, 4H), 4,56 (дд, J=5,0, 7,7 Гц, 2H), 3,99 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,08 - 3,07 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7

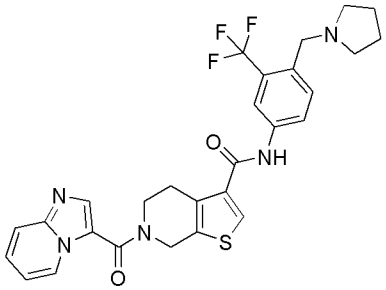
		промывки			t_R= 3,74 мин; m/z (M+1) = 543,3
14		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 4) (43 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	12 мг 13%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,98 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,0 Гц, 2H), 8,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,33 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,71 (дд, J=6,0, 8,0 Гц, 2H), 4,47 (т, J=6,1Гц, 2H), 4,32 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 1H), 3,08 (с, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,27 мин; m/z (M+1) = 557,4

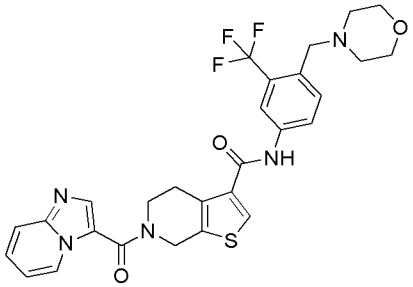
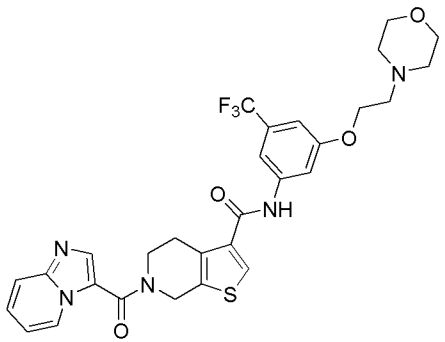
15		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 5) (36 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	23 мг 27%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81 (дд, J=2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,73 - 7,70 (м, 2H), 7,65 (д, J=3,1 Гц, 2H), 7,37 (т, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,97 (т, J=6,7 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,21 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,10 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,79 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,23 (т, J=5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,51 мин; m/z (M+1) = 545,4
16		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 9) (34 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали	27 мг 33%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 8,97 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,0 Гц, 2H), 8,07 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,30 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,86 (т, , J=5,5 Гц, 1H), 4,12 (т, J =

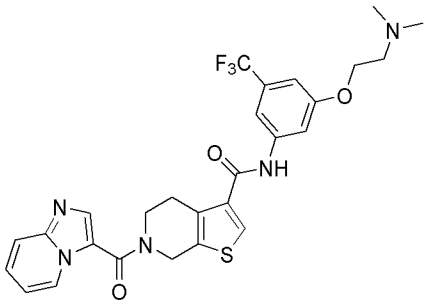
		для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки			5,0 Гц, 2H), 3,99 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,74 (кв., J=5,2 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,26 мин; m/z (M+1) = 531,3
17		Общая процедура H Амин (25 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	10 мг 14%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,81 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,5, 7,0, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,5, 7,0 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,10 (т, J=5,5 Гц, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,12 мин; m/z (M+1) = 472,2

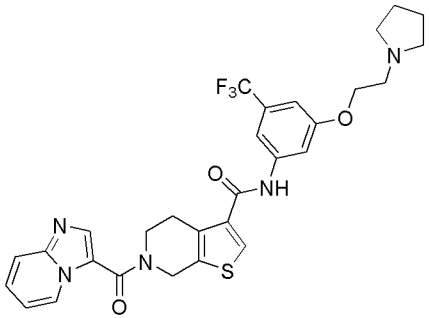
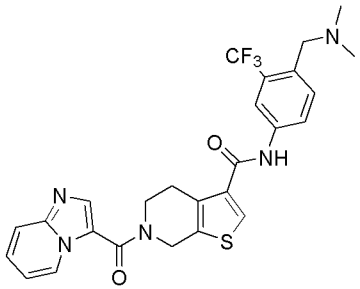
18		Общая процедура H Амин (63 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	35 мг 39%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,5, 7,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,09 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,45 - 2,27 (м, 8H), 2,17 (с, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,27 мин; m/z (M+1) = 583,3
19		Общая процедура H Амин (промежуточное соединение 17) (32 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали	25 мг 33%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,13 - 3,07 (м, 2H),

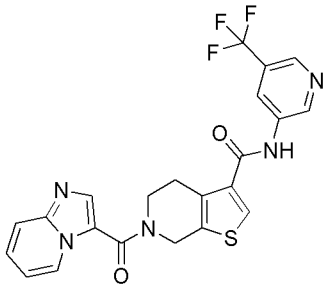
		для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки			2,20 (с, 6H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,76 мин; m/z (M+1) = 528,2
20		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 12) (38 мг, 0,145 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	38 мг 47%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,12 (дт, J=1,5, 7,0 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,00 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,61 (т, J=4,5 Гц, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,11 - 3,08 (м, 2H), 2,43 - 2,37 (м, 4H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,80 мин; m/z (M+1) = 570,3
21		Общая процедура H Амин (25 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали	2,2 мг 3%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,5, 7,0, 9,0 Гц, 1H), 7,11

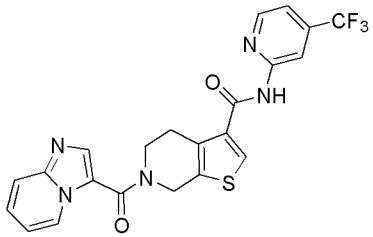
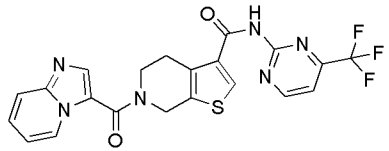
		для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки			(дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,00 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,12 (т, J=5,5 Гц, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,52 мин; m/z (M+1) = 473,4
22		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 24) (61 мг, 0,217 ммоль) Промежуточное соединение 40: Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	17 мг 14%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,77 - 7,71 (м, 2H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,10 - 3,06 (м, 2H), 2,50 - 2,45 (м, 4H), 1,76 - 1,71 (м, 4H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,70 мин; m/z (M+1) = 554,3

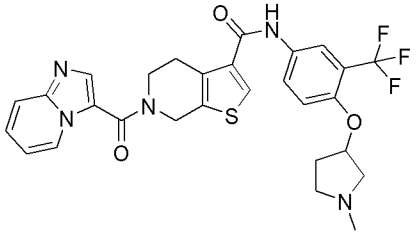
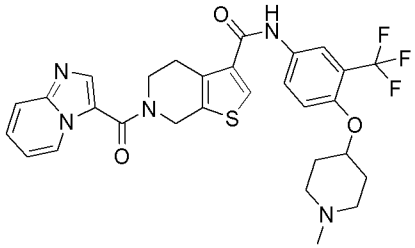
23		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 25) (64 мг, 0,217 ммоль) Промежуточное соединение 40: 70 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	22 мг 18%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,20 - 8,18 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,76 - 7,71 (м, 2H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,63 - 3,59 (м, 6H), 3,11 - 3,07 (м, 2H), 2,42 - 2,37 (м, 4H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,67 мин; m/z (M+1) = 570,3
24		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 16) (44 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки	10 мг 10%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 - 7,74 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,04 - 5,02 (м, 2H), 4,18 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,60 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,08 (с, 2H), 2,73 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,53 -

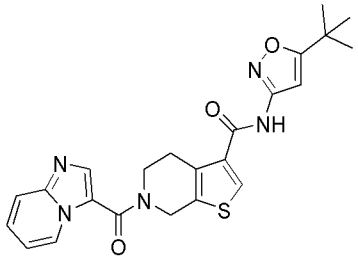
		соли путем кислотной промывки			2,49 (м, 4H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,28 мин; m/z (M+1) = 600
25		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 17) (50 мг, 0,200 ммоль) Промежуточное соединение 40: 65 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	23 мг 20%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 - 8,15 (м, 2H), 7,78 - 7,74 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,16 - 4,11 (м, 2H), 4,00 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,09 - 3,07 (м, 2H), 2,69 - 2,64 (м, 2H), 2,24 (с, 6H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,83 мин; m/z (M+1) = 558

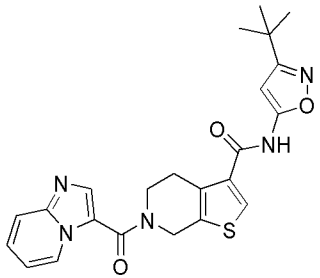
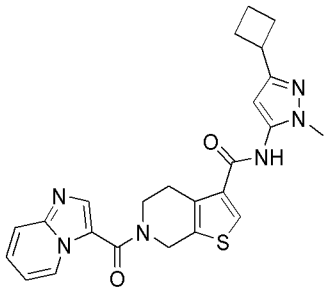
26		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 18) (55 мг, 0,200 ммоль) Промежуточное соединение 40: 65 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	48 мг 39%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,98 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 - 8,15 (м, 1H), 7,78 - 7,74 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,04 - 5,02 (м, 2H), 4,16 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 - 3,98 (м, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,83 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,57 - 2,51 (м, 4H), 1,73 - 1,68 (м, 4H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,95 мин; m/z (M+1) = 584
27		Общая процедура H Амин (Промежуточное соединение 28) (55 мг, 0,200 ммоль) Промежуточное соединение 40: 65 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной	1,97 мг 3%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,99 - 8,96 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (дд, J=2,0, 8,7 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 - 3,98 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,11 -

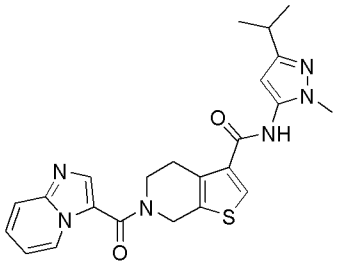
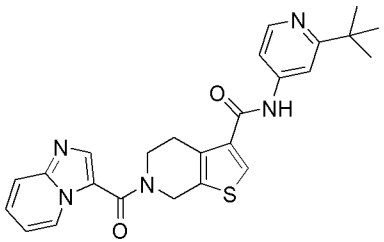
		деблокировки соли путем кислотной промывки DIPEA заменяет TEA			3,08 (м, 2H), 2,19 (с, 6H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,54 мин; m/z (M+1) = 528
28		Общая процедура H Амин (16 мг, 0,096 ммоль) Промежуточное соединение 40: 31 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки DIPEA заменяет TEA	1,8 мг 4%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 9,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 6,9 Гц, 1H), 8,72 - 8,70 (м, 1H), 8,63 - 8,60 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,12 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 - 3,98 (м, 2H), 3,13 - 3,07 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,42 мин; m/z (M+1) = 472

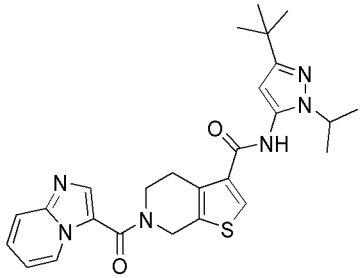
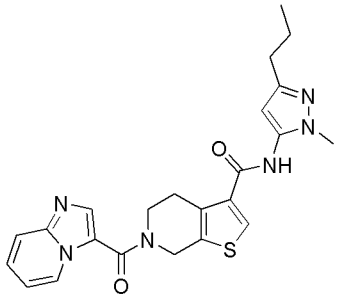
29		Общая процедура H Амин (26 мг, 0,160 ммоль) Промежуточное соединение 40: 52 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки Py заменяет растворитель и TEA	10,6 мг 14%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,51 (т, J=0,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,52 (м, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,7, 9,1 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,01 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,15 - 3,09 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,41 мин; m/z (M+1) = 472,3
30		Общая процедура H Амин (26 мг, 0,160 ммоль) Промежуточное соединение 40: 52 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	9 мг 12%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (с, 1H), 9,09 (д, J=4,9 Гц, 1H), 9,00 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,28 - 8,24 (м, 1H), 7,83 - 7,79 (м, 1H), 7,72 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,1 Гц, 1H), 5,04 - 5,04 (м, 2H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,10 - 3,08 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,14 мин; m/z

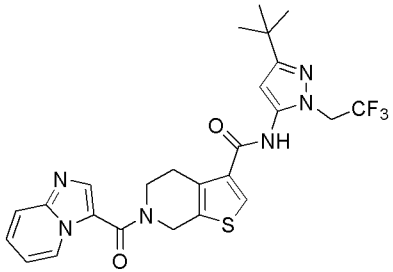
		DIPEA заменяет TEA			(M+1) = 473
31		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 6) (45 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	7 мг 8%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 8,97 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 5,05 - 4,96 (м, 3H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,90 (дд, J=6,2, 10,5 Гц, 1H), 2,70-2,54 (м, 2H), 2,46 - 2,29 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,83 - 1,75 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,21 мин; m/z (M+1) = 570
32		Общая процедура G Амин (Промежуточное соединение 7) (47 мг, 0,153 ммоль) Промежуточное соединение 40: 50 мг (1,0	19 мг 20%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,20 (с, 1H), 8,97 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,07 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,32 (д,

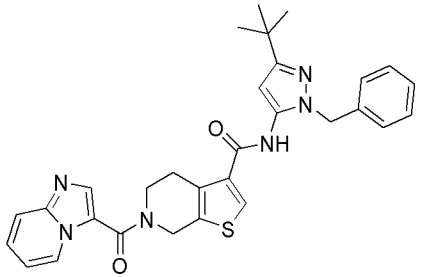
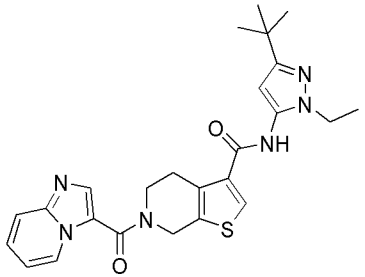
		экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки			J=9,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,0, 7,0 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,60 - 4,56 (м, 1H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,29 - 3,29 (м, 2H), 3,09 - 3,08 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 2,18 (с, 3H),1,95 - 1,90 (м, 2H), 1,74 - 1,65 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,79 мин; m/z (M+1) = 584
33		Общая процедура I Амин (21 мг, 0,150 ммоль) Промежуточное соединение 40: 49 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	3,9 мг 7%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 8,99 - 8,95 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,76 - 7,73 (м, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,11 - 3,05 (м, 2H), 1,33 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,75 мин; m/z (M+1) = 450,3

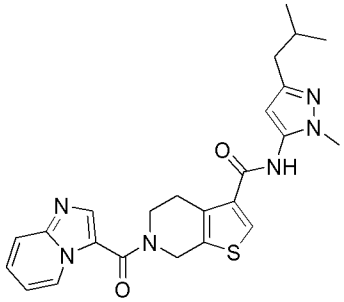
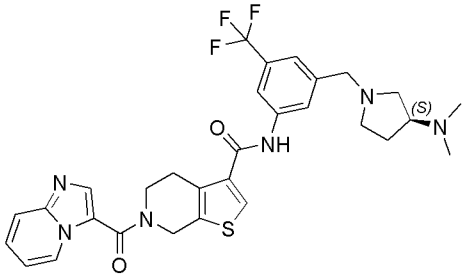
34		Общая процедура I Амин (16 мг, 0,117 ммоль) Промежуточное соединение 40:38 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	4,1 мг 9%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 6,9 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,76 - 7,73 (м, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 1,29 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,65 мин; m/z (M+1) = 450,3
35		Общая процедура I Амин (19 мг, 0,124 ммоль) Промежуточное соединение 40: 40 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	4,1 мг 9%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,45 - 3,38 (м, 1H), 3,09 - 3,04 (м, 2H), 2,28 - 2,20 (м, 2H), 2,16 - 2,09 (м, 2H), 2,01 - 1,81 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 3,21 мин; m/z (M+1)

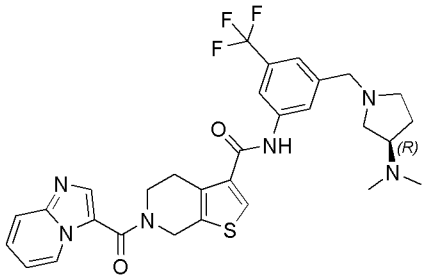
					= 461,3
36		Общая процедура I Амин (30 мг, 0,213 ммоль) Промежуточное соединение 40: 70 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	35 мг 41%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,3, 6,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,07 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,88 - 2,77 (septet, J=7,0 Гц, 1H), 1,19 (д, J=7,0 Гц, 6H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 3,08 мин; m/z (M+1) = 449,3
37		Общая процедура I Амин (36 мг, 0,211 ммоль) Промежуточное соединение 40: 69мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем	19 мг 28%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,2, 7,1 Гц, 1H), 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 - 7,74 (м, 2H), 7,63 (дд, J=1,9, 5,5 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 - 3,97 (м,

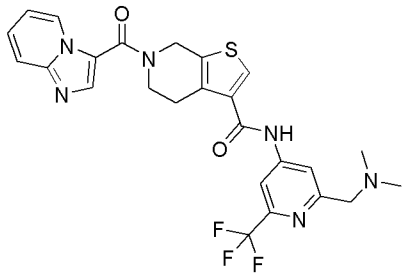
		кислотной промывки			2H), 3,11 - 3,06 (м, 2H), 1,32 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 6 = 4,21 мин; m/z (M+1) = 460,3
38		Общая процедура I Амин (38 мг, 0,210 ммоль) Промежуточное соединение 40: 68 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	27,7 мг 35%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,92 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,46 - 4,35 (гепт., J=6,6 Гц, 1H), 4,02 - 3,96 (м, 2H), 3,09 - 3,03 (м, 2H), 1,34 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,25 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 3,97 мин; m/z (M+1) = 491,4
39		Общая процедура I Амин (30 мг, 0,213 ммоль) Промежуточное соединение 40: 70 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали	40 мг 59%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,06 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H),

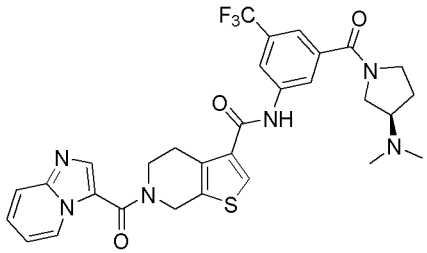
		для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки			5,03 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,10 - 3,03 (м, 2H), 2,46 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,65 - 1,54 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 3,08 мин; m/z (M+1) = 449,3
40		Общая процедура I Амин (46,6 мг, 0,211 ммоль) Промежуточное соединение 40: 69 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	39 мг 44%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,16 - 8,14 (м, 2H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,07 - 4,98 (м, 4H), 4,02 - 3,96 (м, 2H), 3,08 - 3,04 (м, 2H), 1,26 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 3,97 мин; m/z (M+1) = 531,3

41		Общая процедура I Амин (48 мг, 0,213 ммоль) Промежуточное соединение 40: 70 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	47 мг 57%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,96 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 7,27 - 7,21 (м, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 3H), 6,21 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,97 - 3,91 (м, 2H), 2,97 - 2,91 (м, 2H), 1,26 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 4,12 мин; m/z (M+1) = 539,3
42		Общая процедура I Амин (35 мг, 0,211 ммоль) Промежуточное соединение 40: 69 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	30,6 мг 42%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,98 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 - 3,93 (м, 4H), 3,08 - 3,03 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 7

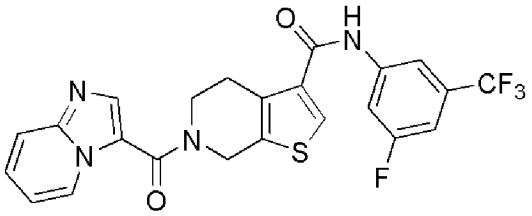
					= 3,53 мин; m/z (M+1) = 477,3
43		Общая процедура I Амин (35 мг, 0,211 ммоль) Промежуточное соединение 40: 69мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки	30,6 мг 42%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,06 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,1 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,10 - 3,04 (м, 2H), 2,35 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,92 - 1,81 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 3,32 мин; m/z (M+1) = 463,3
44		Общая процедура I Амин (Промежуточное соединение 13) (147 мг, 0,513 ммоль) Промежуточное соединение 40:	187 мг 71%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 - 10,38 (м, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,1 Гц, 1H), 7,48 (ддт, J=1,3, 5,3, 4,5 Гц,

		168мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем кислотной промывки			1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (ддд, J=6,9, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 5,06 - 5,02 (м, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,71 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,58 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,10 - 3,06 (м, 2H), 2,76 - 2,67 (м, 2H), 2,65 - 2,58 (м, 1H), 2,50 - 2,45 (м, 1H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,10 - 2,09 (м, 6H), 1,93 - 1,83 (м, 1H), 1,68 - 1,59 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 = 2,56 мин; m/z (M+1) = 597,5
45		Общая процедура I Амин (Промежуточное соединение 14) (160 мг, 0,555 ммоль) Промежуточное соединение 40: 181 мг (1,0 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали для кислотной деблокировки соли путем	87 мг 31%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 - 8,12 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,71 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,58 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,12 - 3,06 (м, 2H), 2,76 - 2,67 (м, 2H),

		кислотной промывки			2,65 - 2,58 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,93 - 1,83 (м, 1H), 1,68 - 1,59 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R= 2,58 мин; m/z (M+1) = 597,4
129		Общая процедура I Промежуточное соединение 130 (28 мг, 1,21 ммоль) Промежуточное соединение 40: 38 мг (1,15 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали в качестве кислоты.	5 мг 7%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,14 - 3,08 (м, 2H), 2,25 (с, 6H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,58 мин; m/z [M+H]+ = 529,5

130		Общая процедура I Промежуточное соединение 111 (44 мг, 1,47 ммоль) Промежуточное соединение 40: 40 мг (0,9 экв.) Промежуточное соединение 40 использовали в качестве кислоты.	49 мг 64%	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76 - 7,74 (м, 1H), 7,56 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 5,06 - 5,03 (м, 2H), 4,00 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,78 - 3,46 (м, 3H), 3,30 - 3,23 (м, 1H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 2,77 - 2,67 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,13 - 2,11 (м, 3H), 2,06 - 2,01 (м, 1H), 1,83 - 1,72 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,82 мин; m/z (M+1) = 611,2.

Пример 46; Получение N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 46

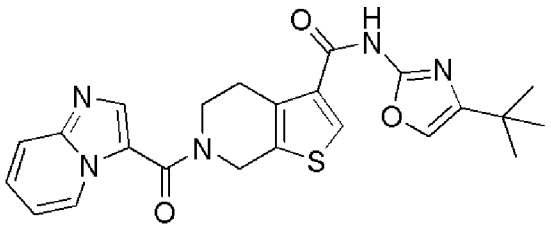
Стадия 1; N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

Промежуточное соединение 40 (100 мг, 0,286 ммоль) и 3-фтор-5-(трифторметил)анилин (0,056 мл, 0,429 ммоль) растворяли в безводном пиридине (2,863 мл). Раствор охлаждали до 5°C и добавляли $POCl_3$ (0,059 мл, 0,630 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдалась конверсия исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли AcOEt и промывали раствором $NaHCO_3$(водн.), водой и насыщенным солевым раствором. Органические фазы затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FCC (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,012 ммоль, выход 4%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 8,96 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,98 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,07 (с, 2H).

ЖХ-МС (ESI) метод 2: t_R = 2,21 мин; m/z (M+1) = 489,0

Пример 47; Получение N-(4-(трет-бутил)оксазол-2-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 47

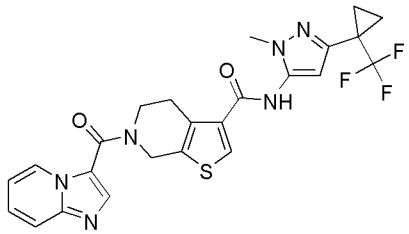
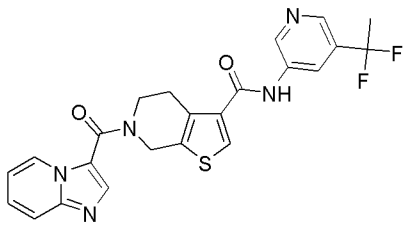
Стадия 1; N-(4-(трет-бутил)оксазол-2-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

К суспензии промежуточного соединения 40 в форме кислоты (40 мг, 0,122 ммоль) и 4-трет-бутилоксазол-2-амина (24 мг, 0,171 ммоль) в DMF (0,60 мл) добавляли 1-метилимидазол (0,034 мл, 0,428 ммоль) с последующим добавлением TCFH (51 мг, 0,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, распределяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.) и DCM и водную фазу экстрагировали 3×DCM. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl(водн.), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой преп-ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10мкм 40-100% MeOH/вода (10 мМ NH_4HCO_3), 20 мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (1,55 мг, 2%).

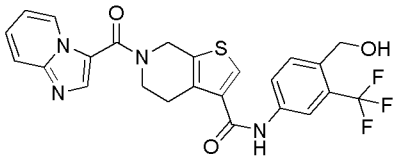
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,09 - 3,04 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,46 мин; m/z (M+1) = 450,2

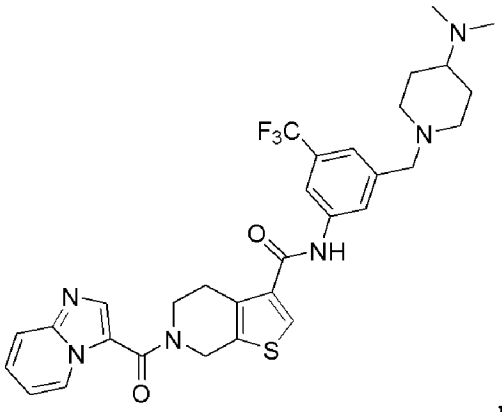
Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 47, стадия 1, с использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного амина на стадии 1. Растворитель указан, если это не DMF.

Пример №	Структура	Общая процедура - Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
114		Общая процедура G 2-метил-5-[1-(трифторметил)циклопропил]пиразол-3-амин (47 мг, 0,23 ммоль): Промежуточное соединение 40: 75 мг, (1,0 экв.)	89 мг (73%)	Без дополнительной очистки	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,09 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,21 (т, J=5,1 Гц, 2H), 1,34 - 1,22 (м, 4H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,50 мин; m/z [M+1+]+= 515,5
115		5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-амин (36 мг, 0,23 ммоль): Промежуточное соединение 40: 75 мг, (1,0 экв.)	61 мг (54%)	Без дополнительной очистки	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 2H), 7,42 - 7,34 (м, 1H), 6,99 (т, J=6,7 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,10 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 (с, 2H), 1,99 (т, J=18,3 Гц, 3H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R 3,17 мин; m/z [M+H+]+, = 468,4

117		5-трет-бутилпиридин-3-амин Амин (27 мг, 0,23 ммоль): Промежуточное соединение 40: 75 мг, (1,0 экв.)	57 мг (67%)	Осаждение из воды	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,10 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,24 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 4,07 мин, m/z [M+H+]+ = 460,5
118		5-(дифторметокси)пиридин-3-амин дигидрохлорид Амин (42 мг, 0,23 ммоль): Промежуточное соединение 40: 75 мг, (1,0 экв.)	44 мг (49%)	Осаждение из воды	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,56 (с, 1H), 9,02 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,84 (м, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,22 - 8,17 (м, 2H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 5,08 - 5,05 (с, 2H), 4,04 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,17 - 3,09 (т, J=5,3 Гц, 2H).(1H отсутствует) ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,13 мин, m/z[M+H+]+ = 470,3
131		ACN 3-амино-5-(трифторметил) бензонитрил (28 мг, 0,153 ммоль): Промежуточное соединение 40: 50 мг, (1,0 экв.)	24 мг (30%)	Осаждение из воды	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,74 - 10,71 (м, 1H), 9,02 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,8 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (т, J=6,7 Гц, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 2H), 4,04 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,14 (т, J=5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,61 мин; m/z $[M^+H]^+$= 496,4

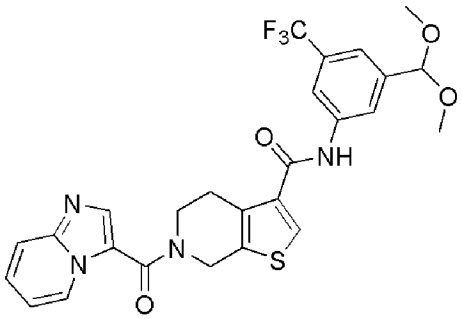
132		ACN Промежуточное соединение 112 (29 мг, 0,153 ммоль): Промежуточное соединение 40: 50 мг, (1,0 экв.)	7 мг (9%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,98 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 - 8,15 (м, 2H), 8,01 (дд, J=1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 5,44 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,65 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,30 - 3,28 (м, 1H), 3,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,09 (с, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,27 мин; m/z $[M^+H]^+$= 501,5

Пример 48; Получение соединения N-(3-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 48

Стадия 1; N-(3-(диметоксиметил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 41)

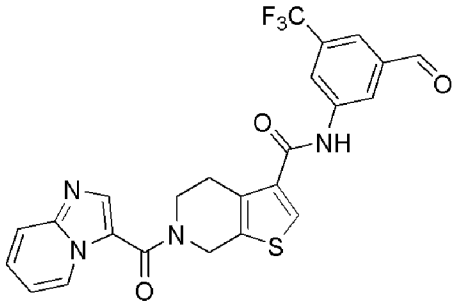


Получали из 3-(диметоксиметил)-5-(трифторметил)анилина (216 мг, 0,916 ммоль, промежуточное соединение 42) и промежуточного соединения 40 в форме кислоты (300 мг, 0,916 ммоль) в соответствии с общей процедурой H. Остаток растирали в порошок с Et_2O и суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (496 мг, 0,910 ммоль, выход 99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,46 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 - 8,19 (м, 3H), 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,15 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,01 - 3,97 (м, 2H), 3,29 (с, 6H), 3,12 - 3,07 (м, 2H)

Стадия 2; N-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-

карбоксамид (Промежуточное соединение 42)



К раствору промежуточного соединения 41 (498 мг, 0,915 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0,50 мл, 6,53 ммоль, 7,14 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением бледно-коричневого подвижного масла, которое растирали в порошок с Et_2O, и эфир сливали с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 0,910 ммоль, выход 99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,67 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,04 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,14 - 3,09 (м, 2H)

Стадия 3; N-(3-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

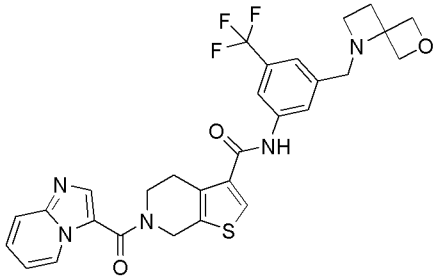
Получали из промежуточного соединения 42 (50 мг, 0,100 ммоль) и N,N-диметилпиперидин-4-амина (14 мг, 0,110 ммоль) в соответствии с общей процедурой C. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% метанол/вода (10 мМ NH_4HCO_3), 20 мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (16 мг, 26%).

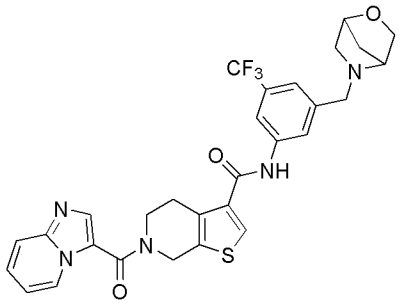
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 - 8,15 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 2,87 - 2,81 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 2,08 - 1,94 (м, 3H), 1,76 - 1,69 (м, 2H), 1,40

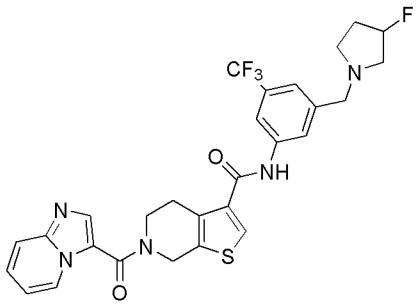
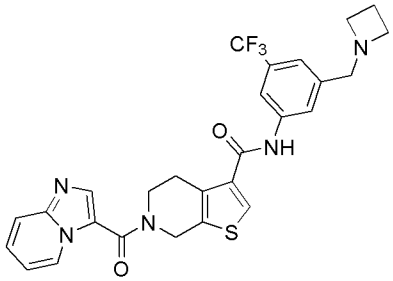
(дкв., J=3,5, 11,8 Гц, 2H).

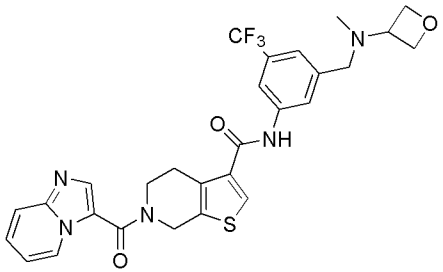
ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,34 мин; m/z (M+1) = 611,4

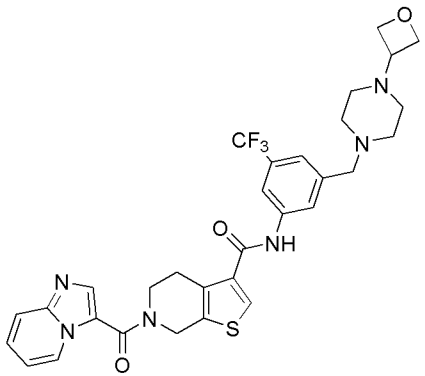
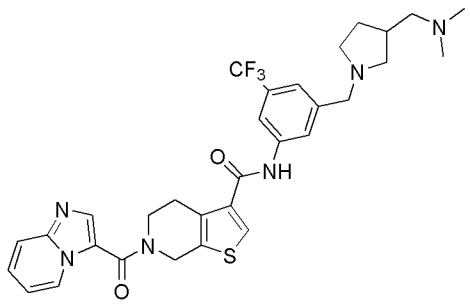
Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 48, стадия 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного амина на стадии 3. Стадию 3 можно осуществлять разным путем, как описано в таблице, в соответствии с общей процедурой, описанной выше. Модификации, связанные с условиями хроматографической очистки (например, преп-ВЭЖХ или флэш-хроматографией), приведены в качестве примечания.

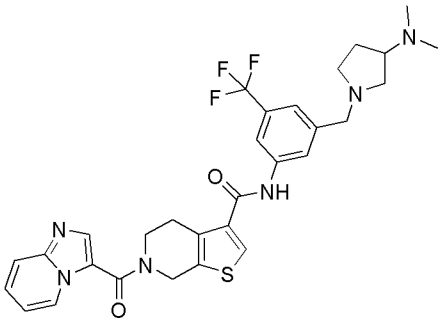
Пример №	Структура	Количество исходного вещества	Очистка Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
49		Общая процедура C NH2: 29 мг (0,100 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	19 мг (32%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,3, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,87 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,54 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 3,03 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,35 (т, J=6,8 Гц, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,77 мин; m/z (M+1) = 582,2

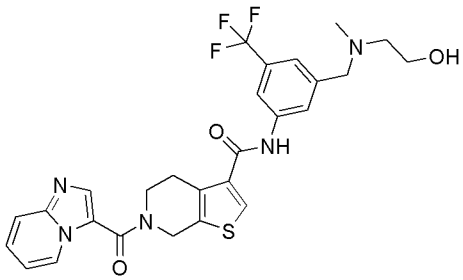
50		Общая процедура C NH2: 15 мг (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	10 мг (17%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,38 (с, 1H), 4,03 - 3,94 (м, 3H), 3,87 - 3,77 (м, 2H), 3,57 (дд, J=1,8, 7,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 1H), 3,10 - 3,08 (м, 2H), 2,76 (дд, J=1,6, 9,9 Гц, 1H), 2,46 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=2,0, 9,5 Гц, 1H), 1,65 - 1,62 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,70 мин; m/z (M+1) = 582

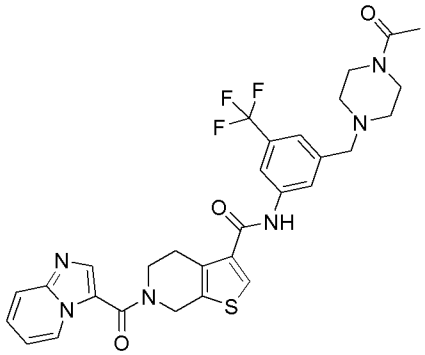
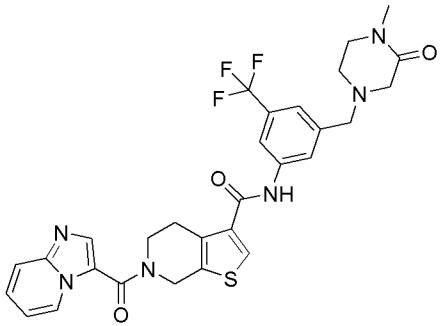
51		Общая процедура C NH2: 14 мг (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	8,4 мг (15%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,99 - 8,96 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,76 - 7,74 (м, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,32 - 5,14 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,76 - 3,66 (м, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,88 - 2,78 (м, 2H), 2,73 - 2,59 (м, 1H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,26 - 2,10 (м, 1H), 1,99 - 1,84 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,80 мин; m/z (M+1) = 572,4
52		Общая процедура C NH2: 11 мг (0,120 ммоль) промежуточное соединение 42: 40 мг (0,080 ммоль)	3,5 мг (8%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,99 - 8,96 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 - 7,74 (м, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м,

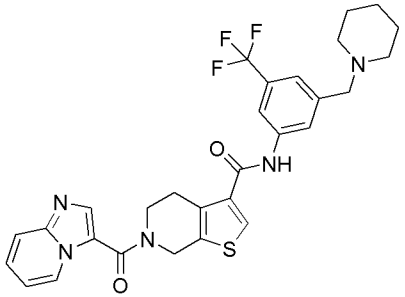
					2H), 3,61 (с, 2H), 3,18 (дд, J=7,0, 7,0 Гц, 4H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 2,06 - 1,98 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,74 мин; m/z (M+1) = 540,3
53		Общая процедура C NH2: 9,8 мкл (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	1,2 мг (2%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 9,00 - 8,96 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 - 8,14 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,77 - 7,73 (м, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,06 - 5,02 (м, 2H), 4,57 (дд, J=6,6, 6,6 Гц, 2H), 4,48 (дд, J=6,2, 6,2 Гц, 2H), 4,03 - 3,98 (м, 2H), 3,69 - 3,61 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,13 - 3,07 (м, 2H), 2,01 (с, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,75 мин; m/z (M+1) = 570,3

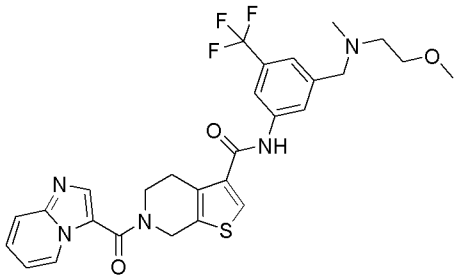
54		Общая процедура C NH2: 13 мг (0,088 ммоль) промежуточное соединение 42: 40 мг (0,080 ммоль)	14 мг (28%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 6,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 - 8,14 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,12 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,53 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,42 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,45 - 3,38 (м, 1H), 3,12 - 3,08 (м, 2H), 2,49 - 2,39 (м, 4H), 2,37 - 2,24 (м, 4H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,74 мин; m/z (M+1) = 625,4
55		Общая процедура C NH2: 14 мг (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	11,5 мг (19%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,99 - 8,97 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 - 8,12 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,76 - 7,74 (м, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,69 -

					3,58 (м, 2H), 3,10 - 3,08 (м, 2H), 2,63 - 2,57 (м, 1H), 2,35 - 2,25 (м, 1H), 2,24 - 2,10 (м, 9H), 1,95 - 1,84 (м, 1H), 1,45 - 1,35 (м, 1H). CH_2 пирролидина скрыт DMSO. Структура подтверждена методом HSQC. ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,32 мин; m/z (M+1) = 611,5
56		Общая процедура J NH2: 14 мкл (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	17 мг (29%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 - 8,12 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,0, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,71 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,58 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,12 - 3,06 (м, 2H), 2,76 - 2,66 (м, 2H), 2,65 - 2,58 (м, 1H), 2,50 - 2,45 (м, 1H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,93 -

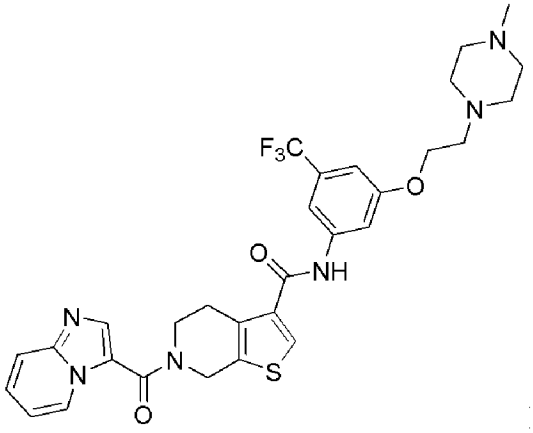
					1,83 (м, 1H), 1,68 - 1,59 (м, 1H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,24 мин; m/z (M+1) = 597,5
57		Общая процедура J NH2: 9 мкл (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	17 мг (30%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 - 8,12 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,45 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,55 (кв., J=6,0 Гц, 2H), 3,11 - 3,07 (м, 2H), 2,48 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,68 мин; m/z (M+1) = 558,3

58		Общая процедура J NH2: 15 мкл (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	9 мг (16%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 - 8,15 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,0, 9,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,12 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,49 - 3,44 (м, 4H), 3,12 - 3,08 (м, 2H), 2,44 - 2,33 (м, 4H), 2,00 (с, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,70 мин; m/z (M+1) = 611,4
59		Общая процедура J NH2: 13 мг (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	13 мг (21%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 - 8,15 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,76 - 7,74 (м, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,32 - 3,27 (м, 2H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 3,01

					(с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,72 - 2,67 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,09 мин; m/z (M+1) = 597,4
60		Общая процедура J NH2: 11 мкл (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	20 мг (34%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,1, 6,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 - 8,14 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 2,39 - 2,33 (м, 4H), 1,57 - 1,49 (м, 4H), 1,43 - 1,41 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,89 мин; m/z (M+1) = 568,4

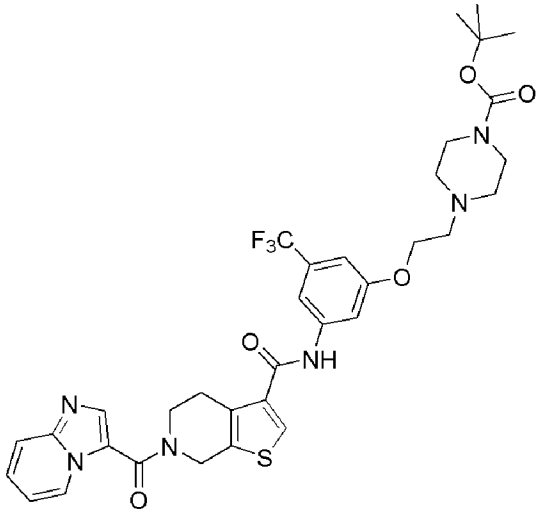
61		Общая процедура J NH2: 12 мкл (0,110 ммоль) промежуточное соединение 42: 50 мг (0,100 ммоль)	22 мг (38%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (тд, J=1,0, 6,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 - 8,13 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,1 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,02 - 3,98 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,49 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,12 - 3,07 (м, 2H), 2,57 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,82 мин; m/z (M+1) = 572,3

Пример 62; Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида (Пример 62)



Пример 62

Стадия 1; трет-бутил 4-(2-(3-(6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамидо)-5-(трифторметил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 43)

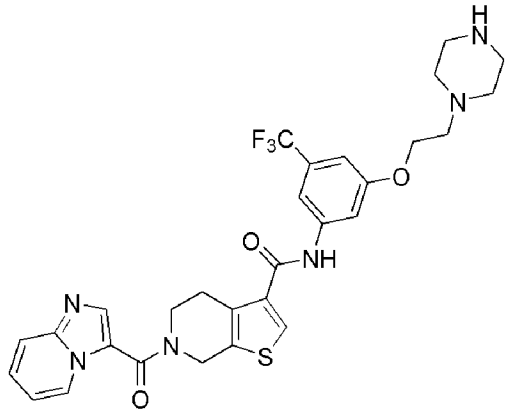


Промежуточное соединение 40 преобразовывали в форму его свободной кислоты путем растворения в органическом растворителе с последующими кислотными промывками, сушки над сульфатом натрия и упаривания в вакууме с получением промежуточного соединения 40 в форме свободной кислоты (150 мг, 0,458 ммоль), затем его подвергали взаимодействию с промежуточным соединением 19 (178 мг, 0,458 ммоль) в соответствии с общей процедурой H. Очистка методом FCC на силикагеле (Элюент A = 3:1 AcOEt/этанол; элюент B = циклогексан; градиент = от 0% элюента A до 100% элюента A)

давала указанное в заголовке соединение (210 мг, 61%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 - 7,97 (м, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,00 - 6,96 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,03 - 5,01 (м, 2H), 4,16 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,10 (кв., J=4,5 Гц, 2H), 3,45 (т, J=5,1 Гц, 4H), 3,29 - 3,21 (м, 2H), 2,85 - 2,81 (м, 2H), 2,53 - 2,51 (м, 4H), 1,46 (с, 9H)

Стадия 2; 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 44)



Раствор промежуточного соединения 43 (70 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) обрабатывали раствором 4 M HCl в диоксане (0,4 мл, 1,2 ммоль, 10,0 экв.) при 20°C и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Sunfire C18® 19×150мм, 10 мкм 5-60% ACN/H2O (0,1% TFA), 20мл/мин, комн.темп.) и остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (24,3 мг, 13,6%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_3) δ 9,16 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,96 (д, J=3,5 Гц, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,14 - 5,12 (м, 2H), 4,28 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,13 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,32 - 3,30 (м, 4H), 3,25 - 3,16 (м, 2H), 3,04 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,97 (т, J=5,1 Гц, 4H)

Стадия 3; 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-

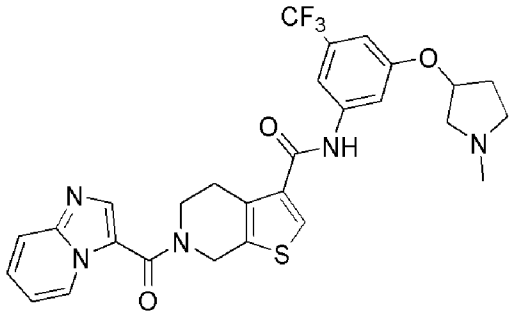
тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 62)

Суспензию промежуточного соединения 44 (120 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.) в смеси THF (2,00 мл) и MeOH (2,00 мл) последовательно обрабатывали раствором формальдегида (37%, 0,037 мл, 0,501 ммоль, 2,50 экв.) и $NaBH_3CN$ (21 мг, 0,341 ммоль, 1,70 экв.) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.), органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl(водн.), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали методом преп-ВЭЖХ (Xbridge Phenyl® 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10мМ NH_4CO_3), 20мл/мин, комн.темп.) и остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (37,4 мг, 30,6%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 - 7,74 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,06 - 5,02 (м, 2H), 4,18 - 4,13 (м, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,09 - 3,07 (м, 2H), 2,74 - 2,70 (м, 2H), 2,53 - 2,50 (м, 4H), 2,35 - 2,33 (м, 4H), 2,16 (с, 3H).

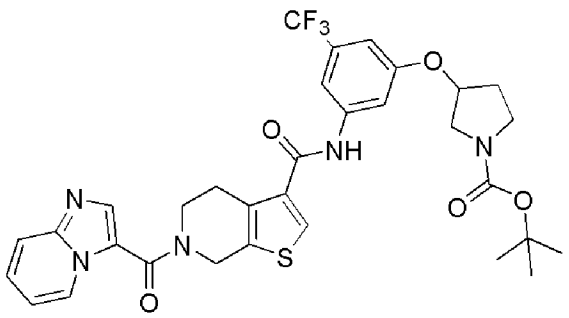
ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,88 мин; m/z (M+1) = 613

Пример 63: Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-[3-(1-метилпирролидин-3-ил)окси-5-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 63

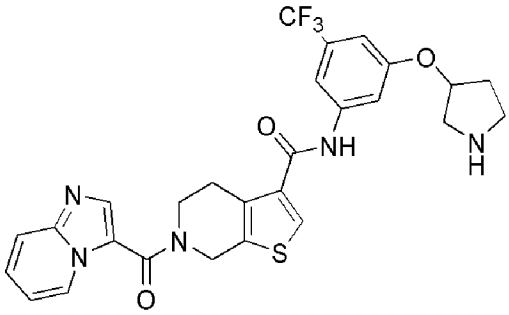
Стадия 1: трет-бутил 3-(3-(6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамидо)-5-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 45)



Промежуточное соединение 40 преобразовывали в форму его свободной кислоты путем деблокирования соли, как описано в Примере 62, стадия 1, (80 мг, 0,244 ммоль) и подвергали взаимодействию с трет-бутил 3-[3-амино-5-(трифторметил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилатом (85 мг, 0,244 ммоль, промежуточное соединение 50) в соответствии с общей процедурой H. Остаток очищали методом FCC на силикагеле (AcOEt/циклогексан от 0% до 100%, затем AcOEt/EtOH 75%/25%) с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,44 - 8,37 (м, 1H), 7,99 - 7,95 (м, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 2H), 7,37 (т, J=9,8 Гц, 2H), 6,97 (т, J=6,7 Гц, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,14 - 4,05 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 3,59 - 3,44 (м, 2H), 3,23 - 3,21 (м, 2H), 2,24 - 2,12 (м, 2H), 1,47 (с, 9H)

Стадия 2: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(пирролидин-3-илокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 46)



Раствор промежуточного соединения 45 (90 мг, 0,137 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (1,00 мл) при комнатной температуре обрабатывали раствором 4 M HCl в диоксане (0,69 мл, 2,75 ммоль, 20,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при

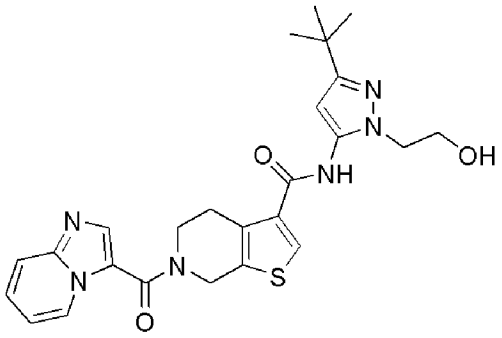
комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрировали при пониженном давлении с получением HCl соли указанного в заголовке соединения с количественным выходом (81мг, количественный).

Стадия 3: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-[3-(1-метилпирролидин-3-ил)окси-5-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 63)

Суспензию промежуточного соединения 46 (81 мг, 0,137 ммоль, 1,00 экв.) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) последовательно обрабатывали раствором формальдегида (37%, 0,025 мл, 0,342 ммоль, 2,50 экв.) и цианоборогидридом натрия (15 мг, 0,233 ммоль, 1,70 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще одну порцию MeOH (1 мл) до тех пор, пока не растворились все твердые вещества, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl(водн.), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Luna Phenyl-Hexyl® 21,2×150мм, 10 мкм 20-80% MeOH/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 14%).

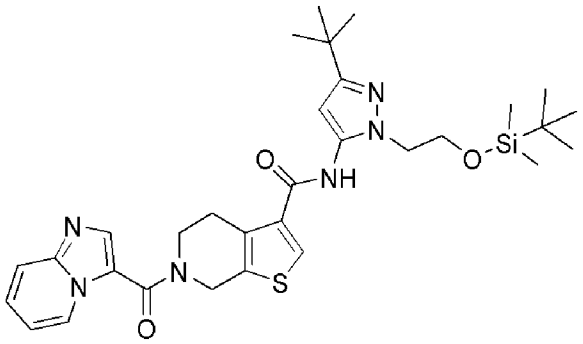
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,96 - 4,91 (м, 1H), 4,00 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,80 (дд, J=6,0, 10,4 Гц, 1H), 2,73 - 2,62 (м, 2H), 2,42 - 2,30 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,85 - 1,77 (м, 1H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,92 мин; m/z (M+1) = 570

Пример 64: Получение N-(3-(трет-бутил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 64

Стадия 1: N-(3-(трет-бутил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 47)



Получали из промежуточного соединения 31 (254 мг, 0,855 ммоль) в соответствии с общей процедурой I. Очистка методом FCC на силикагеле (AcOEt/циклогексан от 0% до 100%) давала указанное в заголовке соединение (139 мг, 37%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 2H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 6,97 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,25 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,12 - 4,09 (м, 2H), 3,99 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,28 - 3,24 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 0,76 (с, 9H), -0,09 (с, 6H).

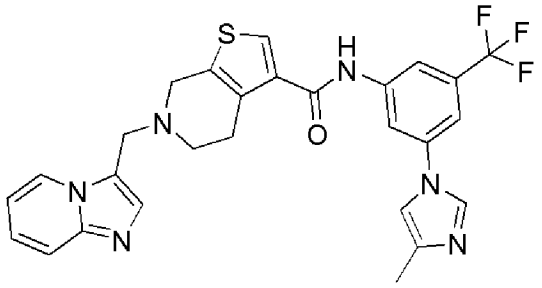
Стадия 2: N-(3-(трет-бутил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 64)

К раствору промежуточного соединения 47 (146 мг, 0,241 ммоль) в MeOH (1,60 мл) и THF (0,80 мл) добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (0,60 мл, 2,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (165

мг). Часть (36 мг) удаляли и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18® 19×150мм, 10 мкм 20-80% ацетонитрил/вода (10 мМ NH_4HCO_3), 20 мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (18,64 мг, 15%).

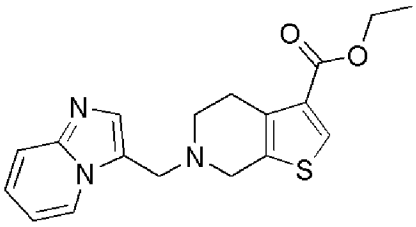
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,15 (шир.с, 1H), 8,97 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,75 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,32 (шир.с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,09 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,72 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,10 - 3,04 (м, 2H), 1,25 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,23 мин; m/z (M+1) = 493,3

Пример 65: Получение соединения N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 65

Стадия 1; этил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 48)

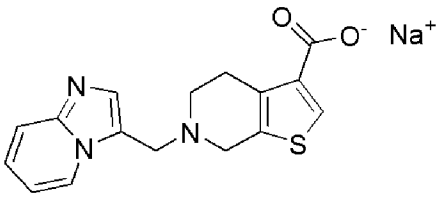


Промежуточное соединение 38 (3,00 г, 12,11 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид (1,770 г, 12,11 ммоль) помещали в колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DCM (60,5 мл) с последующим добавлением AcOH (0,693 мл, 12,11 ммоль) и TEA (1,688 мл, 12,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли

$NaBH(OAc)_3$ (5,13 г, 24,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Затем реакционную смесь разбавляли при помощи DCM и промывали смесью K_2CO_3(sat) и воды 1:1. Водную фазу экстрагировали DCM два раза, органические фазы объединяли, сушили над $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FCC с DCM/MeOH (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2,38 г, 6,97 ммоль, выход 58%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (дт, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,64 (дт, J = 9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,21 (ддд, J = 9,1, 6,7, 1,3 Гц, 1H), 6,80 (тд, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 4,28 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,03 - 2,92 (м, 2H), 2,83 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,33 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; натрий 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 49)



К раствору промежуточного соединения 48 (2,38 г, 6,97 ммоль) в MeOH (69,7 мл) добавляли NaOH 1M (6,97 мл, 6,97 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (дт, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (ддд, J = 9,1, 6,7, 1,3 Гц, 1H), 6,91 (тд, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,85 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,67 (т, J = 5,8 Гц, 2H).

Стадия 3; 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 65)

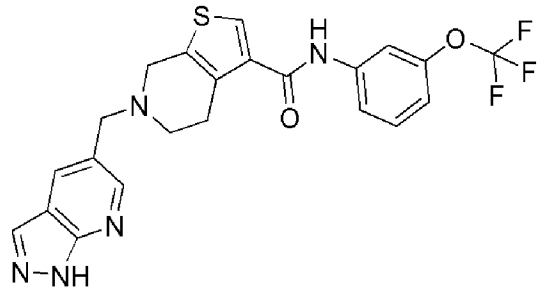
Промежуточное соединение 49 (0,1 г, 0,298 ммоль) растворяли в

DMF (0,745 мл) и DCM (2,236 мл), затем добавляли DIPEA (0,312 мл, 1,789 ммоль) и HATU (0,227 г, 0,596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли 3-фтор-5-(трифторметил)анилин (0,053 г, 0,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь разбавляли при помощи DCM и добавляли воду. Эту смесь перемешивали 15 минут и фазы разделяли, органические фазы промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC (DCM 100% до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,043 ммоль, 14% выход)

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,48 (с, 1H), 8,49 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,18 (кв., J = 1,8 Гц, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,58 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,6, 7,2 Гц, 1H), 6,93 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,86 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,79 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 2,17 (д, J = 1,0 Гц, 3H).

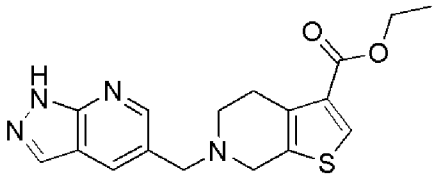
ЖХ-МС (ESI) метод 8: t_R = 1,69 мин; m/z (M+1) = 537,2

Пример 66: Получение 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 66

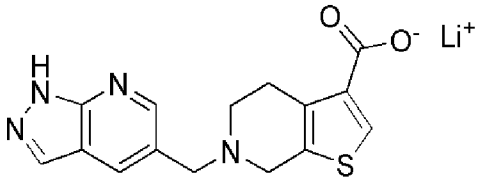
Стадия 1; этил 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 50)



Промежуточное соединение 38 (0,73 г, 2,95 ммоль) и 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегид (0,650 г, 4,42 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DCM (14,73 мл) с последующим добавлением AcOH (0,169 мл, 2,95 ммоль) и TEA (0,205 мл, 1,473 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли STAB (1,249 г, 5,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли при помощи DCM и промывали смесью K_2CO_3(насыщ.) и воды 1:1. Водную фазу экстрагировали при помощи DCM два раза, органические фазы объединяли, сушили над $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FCC с DCM/MeOH (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,86 г, 2,51 ммоль, выход 85%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,60 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,22 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,85 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; литий 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 51)



К раствору промежуточного соединения 50 (0,86 г, 2,51 ммоль) в MeOH (24 мл) добавляли 1M LiOH (5,02 мл, 5,02 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением

указанного в заголовке соединения (0,98 г, 3,06 ммоль) с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,86 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,65 (т, J = 5,8 Гц, 2H).

Стадия 3; 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 66)

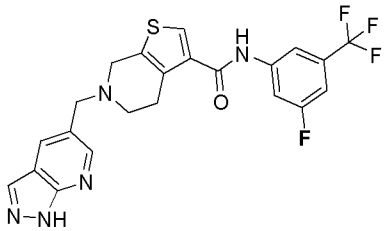
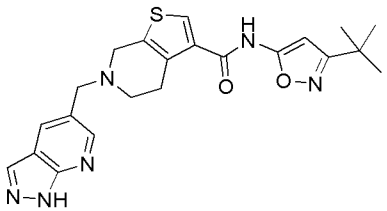
Промежуточное соединение 51 (0,10 г, 0,312 ммоль) суспендировали в DMF (0,781 мл) и DCM (2,342 мл), затем добавляли DIPEA (0,327 мл, 1,873 ммоль) и HATU (0,297 г, 0,781 ммоль). Реакционную смесь перемешивали ~15 минут и затем добавляли 3-(трифторметокси)анилин (0,084 мл, 0,624 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество охлаждали и разбавляли при помощи DCM и добавляли воду. Смесь перемешивали в течение 15 минут и фазы разделяли. Органические фазы промывали 5% раствором лимонной кислоты, водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

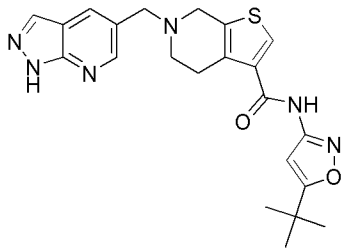
Неочищенное вещество очищали методом FCC (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (7,56 мг, 0,016 ммоль, выход 5,11%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH- d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,27 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,04 - 2,98 (м, 2H), 2,93 - 2,85 (м, 2H).

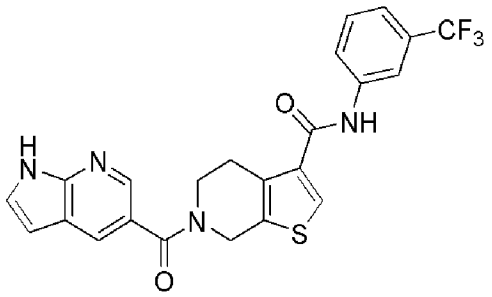
ЖХ-МС (ESI) метод 3: t_R = 2,17 мин; m/z (M+1) = 474,0

Следующие соединения были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 66, стадии 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного анилина на стадии 3.

Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 51	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
67		100 мг	11,5 мг (8%)	Преп-ВЭЖХ (ACN, H_2O + 0,05% NH_3)	^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH- d_4) δ 8,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,05 - 2,97 (м, 2H), 2,88 (т, J = 5,8 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 8 t_R = 2,74 мин; *m/z* (M+1) = 476,0
133		30 мг (в расчете на карбоновую кислоту)	5,5 мг (13%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 13,63 (с, 1H), 11,70 - 11,70 (м, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,92 - 2,87 (м, 2H), 2,77 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,29 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,02 мин; m/z [M+H]+ = 437,3

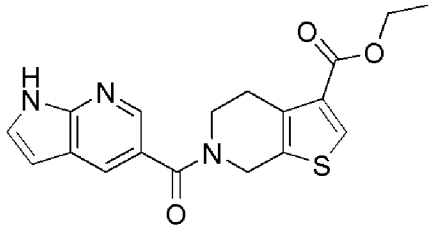
134		30 мг (в расчете на карбоновую кислоту)	7 мг (16%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 13,62 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,53 - 8,52 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,80 - 2,74 (м, 2H), 1,32 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,36 мин; m/z [M+H]+ = 437,4

Пример 68: Получение 6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 68

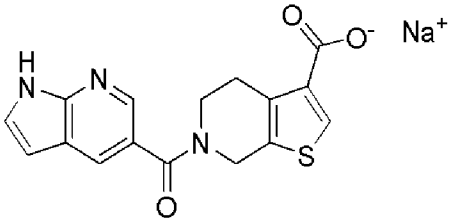
Стадия 1; этил 6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 52)



К раствору промежуточного соединения 38 (5 г, 20,18 ммоль) и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (3,27 г, 20,18 ммоль) в DCM (101 мл) добавляли DIPEA (28,2 мл, 161 ммоль) с последующим добавлением T3P (24,03 мл, 40,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли при помощи DCM, добавляли воду и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем фазы разделяли, водные фазы промывали DCM (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC с DCM:MeOH (DCM до 5% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г, 4,42 ммоль, выход 22%)

^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 10,50 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,47 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,31 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,12 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; натрий 6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 53)



К раствору промежуточного соединения 52 (1,6 г, 4,50 ммоль) в MeOH (45,0 мл) добавляли 1M NaOH (6,75 мл, 4,92 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,52 г, 4,35 ммоль, выход 97%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,56 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,04 (т, J = 5,8 Гц, 2H).

Стадия 3; 6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 68)

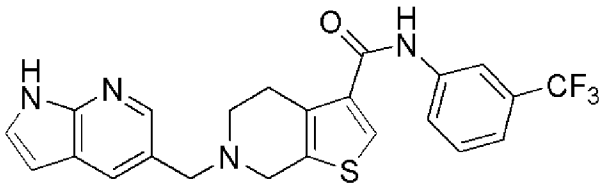
Промежуточное соединение 53 (0,1 г, 0,286 ммоль) и HATU (0,218 г, 0,573 ммоль) отвешивали в реакционную пробирку, которую снова заполняли аргоном (×3). Реагенты суспендировали в DCM (2,147 мл) и DMF (0,716 мл). Затем к реакционной смеси добавляли DIPEA (0,400 мл, 2,290 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут добавляли 3-(трифторметил)анилин (0,036 мл, 0,286 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре. Неочищенное вещество переносили в делительную воронку и промывали водой (×3). Целевое соединение экстрагировали при помощи DCM и органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (×1). Органический слой концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде формиатной соли. Соль промывали раствором 1:1 $NaHCO_3$(насыщ.):H_2O

и целевое соединение экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,021 ммоль, 7,43% выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 - 7,53 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,55 (дд, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,99 (с, 2H).

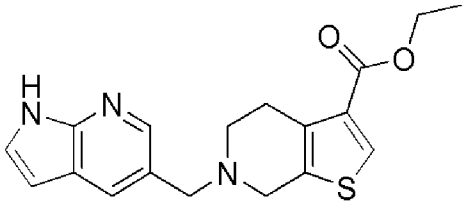
ЖХ-МС (ESI) метод 3: t_R = 3,14 мин; m/z (M+1) = 471,1

Пример 69: Получение 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 69

Стадия 1; этил 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 54)

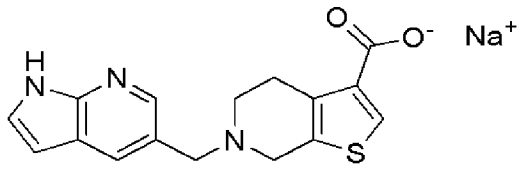


Промежуточное соединение 38 (3,00 г, 12,11 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид (1,770 г, 12,11 ммоль) помещали в колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DCM (60,5 мл) с последующим добавлением AcOH (0,693 мл, 12,11 ммоль) и TEA (1,688 мл, 12,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли STAB (5,13 г, 24,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Затем реакционную смесь разбавляли DCM и промывали смесью K_2CO_3(насыщ.) и воды 1:1. Водную фазу экстрагировали DCM два раза, органические фазы

объединяли, сушили над $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FCC с DCM/MeOH (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2,24 г, 6,56 ммоль, выход 52%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,41 (с, 1H), 8,35 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 3,6, 1,9 Гц, 1H), 6,50 (дд, J = 3,6, 1,5 Гц, 1H), 4,29 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,05 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,90 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; натрий 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 55)



К раствору промежуточного соединения 54 (2,24 г, 6,56 ммоль) в MeOH (65,6 мл) добавляли NaOH 1M (6,56 мл, 6,56 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 6,29 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,88 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,8 Гц, 2H).

Стадия 3: 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 69)

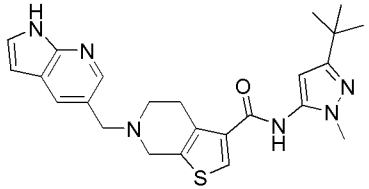
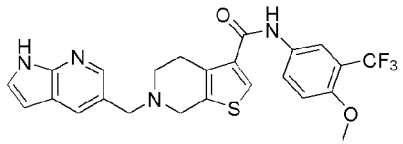
Промежуточное соединение 55 (0,1 г, 0,298 ммоль) растворяли в DMF (0,745 мл) и DCM (2,236 мл), затем добавляли DIPEA (0,312 мл, 1,789 ммоль) и HATU (0,227 г, 0,596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли 3-(трифторметил)анилин (0,045 мл, 0,358 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал полное расходование исходного вещества или

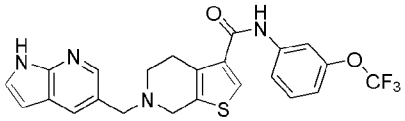
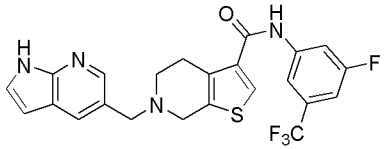
заметную конверсию в целевой продукт. Реакционную смесь разбавляли DCM гасили 5% раствором лимонной кислоты. Слои разделяли, органический слой снова промывали 5% водным раствором лимонной кислот (примечание: полутвердый продукт прилипает к стеклу). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором. Неочищенный продукт очищали методом преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,039 ммоль, выход 13%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (м, 2H), 6,42 (дд, J = 3,4, 1,9 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,86 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 5,7 Гц, 2H).

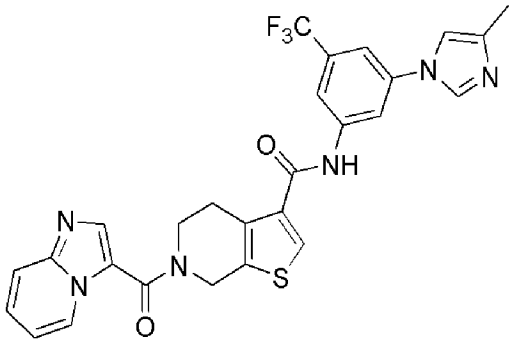
ЖХ-МС (ESI) метод 3: t_R = 1,93 мин; m/z (M+1) = 457,0

Следующие соединения были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 69, стадии 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного амина на стадии 3.

Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 55	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
70		100 мг	10 мг (7%)	Препаративная ВЭЖХ с последующей промывкой насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем с использованием препаративной ТСХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,61 (д, J = 4,8 Гц, 5H), 2,86 (с, 2H), 2,76 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 1,46 мин; m/z (M+1) = 449,0
71		100 мг	36 мг (25%)	Обращенно-фазовая FCC+ Препаративная ТСХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 - 8,00 (м, 2H), 7,97 - 7,87 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 3,4, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,42 (дд, J = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,86 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 1,90 мин; m/z (M+1) = 487,1

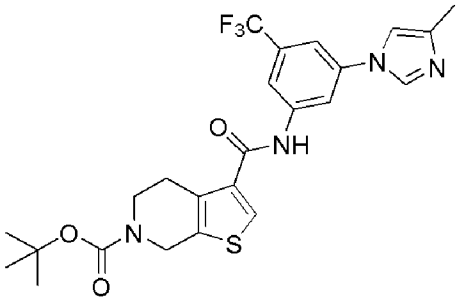
72		80 мг	20 мг (18%)	FCC	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,68 (дт, J = 8,6, 1,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,39 (м, 2H), 7,10 - 7,00 (м, 1H), 6,42 (дд, J = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,85 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,76 (д, J = 5,3 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 1,99 мин; m/z (M+1) = 473,1
73		80 мг	3 мг (3%)	Препаративная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 - 7,88 (м, 3H), 7,45 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,90 - 2,82 (м, 2H), 2,80 - 2,70 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 2,12 мин; m/z (M+1) = 475,0

Пример 74: Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 74

Стадия 1; трет-бутил 3-((3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 56)

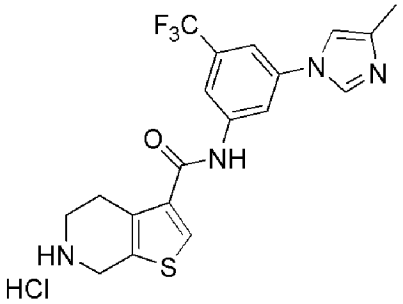


К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,5 г, 5,29 ммоль) и 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (1,277 г, 5,29 ммоль) в DCM (26,5 мл) добавляли DIPEA (5,55 мл, 31,8 ммоль) с последующим добавлением T3P (6,30 мл, 10,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Реакционную смесь разбавляли DCM, добавляли воду и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем фазы разделяли, водные фазы промывали DCM (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (362 мг, 0,715 ммоль, выход 13,50%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,19 (кв., J = 1,9, 1,4 Гц, 3H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,46 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,58 (т, J = 5,8 Гц,

2H), 2,87 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,18 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 57)



К раствору промежуточного соединения 56 (0,362 г, 0,715 ммоль) в DCM (3,57 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (0,893 мл, 3,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли Et_2O до тех пор, пока больше не наблюдалось осаждение, затем осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 0,745 ммоль).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,13 (м, 2H), 2,36 (д, J = 1,1 Гц, 3H).

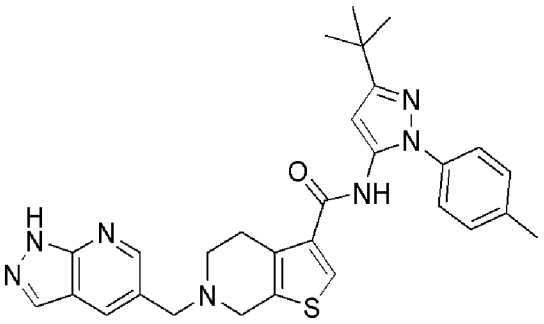
Стадия 3: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 74)

Имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (29,3 мг, 0,181 ммоль) растворяли в безводном DMF (452 мкл) и добавляли дихлорметан (1355 мкл), затем DIPEA (252 мкл, 1,445 ммоль) и HATU (137 мг, 0,361 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1ч, затем добавляли промежуточное соединение 57 (80 мг, 0,181 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли при помощи DCM (15 мл) и гасили 5% раствором лимонной кислоты (10 мл). Фазы разделяли и органический слой промывали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) и насыщенным солевым раствором, сушили

над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: ACN + 0,1% FA, H_2O + 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,073 ммоль, выход 40,2%).

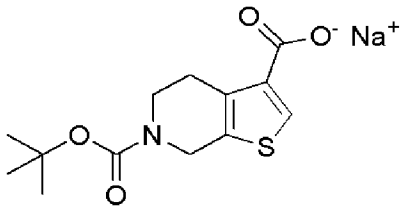
^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,96 (дт, J = 7,0, 1,3 Гц, 1H), 8,25 - 8,18 (м, 3H), 8,14 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (м, 2H), 7,51 - 7,42 (м, 2H), 7,10 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,99 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,18 (д, J = 1,0 Гц, 3H).ЖХ-МС (ESI) метод 8: t_R = 2,19 мин; m/z (M+1) = 550,9

Пример 75: Получение 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 75

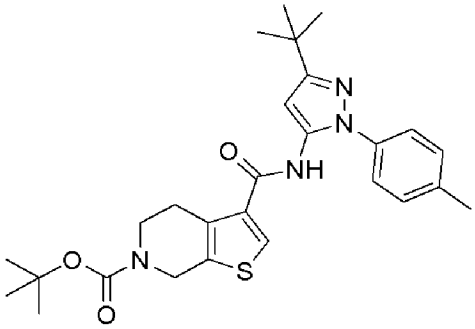
Стадия 1: натрий 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 58)



6-(трет-бутил) 3-этил 4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (15 г, 48,2 ммоль) растворяли в MeOH (482 мл), затем добавляли 1M NaOH (72,3 мл, 72,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,46 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,51 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

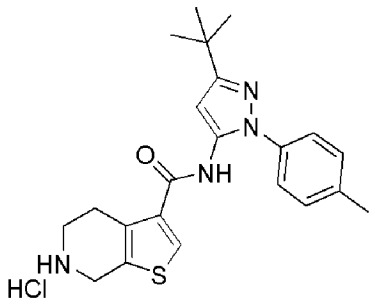
Стадия 2; трет-бутил 3-((3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 59)



Промежуточное соединение 58 (5 г, 16,38 ммоль) и HATU (12,45 г, 32,8 ммоль) отвешивали в реакционную пробирку, которую снова заполняли аргоном (×3). К реакционной смеси добавляли DCM (123 мл) и DMF (40,9 мл) с последующим добавлением DIPEA (22,88 мл, 131 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-амин (3,49 г, 15,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Дополнительное добавление HATU и DIPEA и повышение температуры реакции было необходимо для достижения полной конверсии. Реакцию гасили добавлением воды, затем экстрагировали при помощи DCM (×3). Органические слои объединяли и промывали раствором 1:1 NaCl(насыщ.):H_2O, затем насыщенным солевым раствором. Затем объединенные органические слои концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали методом FCC (AcOEt/DCM от 0% до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (3,64 г, 7,36 ммоль, выход 44,9%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,01 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,48 - 7,35 (м, 2H), 7,29 - 7,20 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,53 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,70 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,30 (с, 9H).

Стадия 3: N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 60)



Промежуточное соединение 59 (2,27 г, 4,59 ммоль) растворяли в DCM (45,9 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли HCl в диоксане (11,47 мл, 45,9 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Неочищенное вещество концентрировали в вакууме и растирали в порошок с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (1,834 г, 4,26 ммоль, выход 93%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 9,45 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,3 Гц, 3H), 6,33 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

Стадия 4: 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 75)

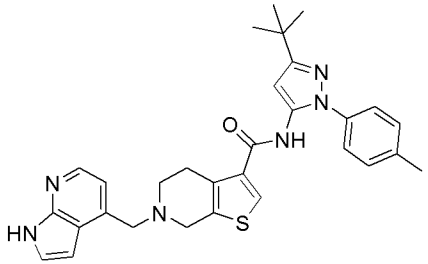
Промежуточное соединение 60 (0,1 г, 0,232 ммоль) и 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегид (0,068 г, 0,464 ммоль) добавляли в небольшую реакционную пробирку и пробирку снова заполняли аргоном (×3). К реакционной смеси добавляли MeOH (1,160 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,040 мл, 0,696 ммоль) и пробирку герметично закрывали и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли STAB (80 мг, 1,275 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не подтвердил, что исходное вещество полностью израсходовано. Дополнительное добавление STAB было необходимо, чтобы можно было наблюдать полную конверсию. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, переносили в делительную воронку и целевой продукт экстрагировали DCM (×3) и объединенные органические слои промывали один раз насыщенным солевым раствором, концентрировали в вакууме и неочищенную смесь очищали

при помощи ВЭЖХ. Чистые фракции концентрировали с получением целевого продукта, который содержал муравьиную кислоту. Это соединение растирали в порошок с раствором 0,1 М $NaHCO_3$ с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 0,088 ммоль, выход 37,7%).

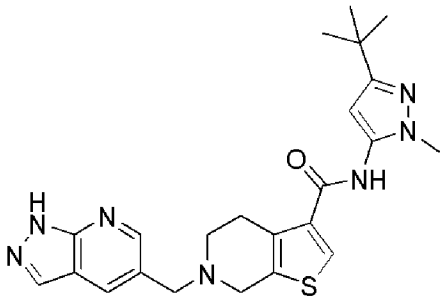
^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,62 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,24 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,73 (с, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).

ЖХ-МС (ESI) метод 3: t_R = 1,96 мин; m/z (M+1) = 526,2.

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем восстановительного аминирования, как описано для Примера 75, стадии 1-4, с использованием соответствующего коммерчески доступного альдегида на стадии 4.

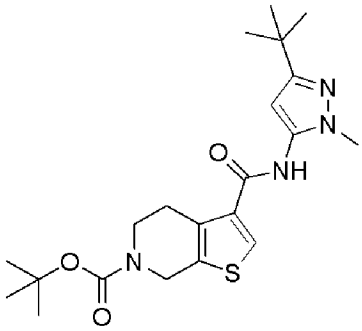
Пример №	Структура	Количество исходного вещества	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
76		100 мг	4,5 мг (4%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,62 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,17 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,40 (д, J = 9,2 Гц, 3H), 7,25 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,73 (с, 4H), 2,31 (с, 3H), 1,29 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 2,08 мин; m/z (M+1) = 525,3

Пример 77: Получение 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 77

Стадия 1: трет-бутил 3-((3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 61)



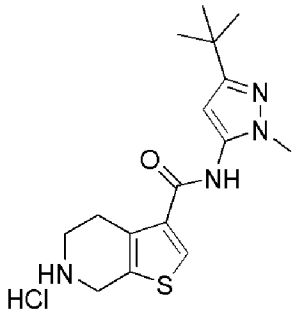
Промежуточное соединение 58 (1 г, 3,28 ммоль) и HATU (2,491 г, 6,55 ммоль) отвешивали в реакционную пробирку, которую снова заполняли аргоном (×3). К реакционной смеси добавляли DCM (24,56 мл) и DMF (8,19 мл) с последующим добавлением DIPEA (4,58 мл, 26,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли 3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (0,502 г, 3,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не подтвердил, что исходное вещество полностью израсходовано. Дополнительное добавление HATU было необходимо, чтобы можно было наблюдать полную конверсию.

Реакционную смесь затем экстрагировали при помощи DCM/H_2O (×3) и объединенные органические слои промывали раствором 1:1 NaCl(насыщ.):H_2O, затем насыщенным солевым раствором. Объединенные органические слои затем концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией

на устройстве Puriflash (0-50% AcOEt/Гексан. Продукт элюировал при 50% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,01 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,59 (м, 5H), 2,82 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (с, 9H).

Стадия 2: N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 62)



Промежуточное соединение 61 (1,13 г, 2,70 ммоль) растворяли в DCM (27,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли HCl в диоксане (3,37 мл, 13,50 ммоль) по каплям и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток растирали в порошок с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (с, 1H), 9,46 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,37 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,07 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,23 (с, 9H).

Стадия 3: 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 77)

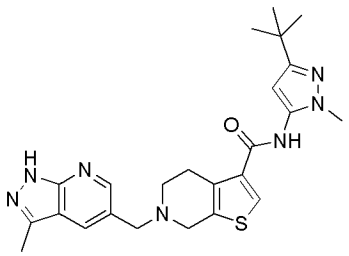
Промежуточное соединение 62 (100 мг, 0,282 ммоль) и 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегид (41,5 мг, 0,282 ммоль) добавляли в небольшую реакционную пробирку и пробирку снова заполняли аргоном (×3). К реакционной смеси добавляли MeOH (1409 мкл) с последующим добавлением ледяной AcOH (48,6 мкл, 0,845 ммоль) и пробирку герметично закрывали и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной

температуры и добавляли STAB (80 мг, 1,268 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не подтвердил, что исходное вещество полностью израсходовано. Дополнительное добавление STAB было необходимо, чтобы можно было наблюдать полную конверсию. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, переносили в делительную воронку и целевой продукт экстрагировали при помощи DCM (×3) и объединенные органические слои промывали один раз насыщенным солевым раствором, концентрировали в вакууме и неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на устройстве Puriflash (0-10% MeOH/DCM) и чистые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 0,087 ммоль, выход 30,8%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,62 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 - 8,05 (м, 3H), 6,07 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,85 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 9H).

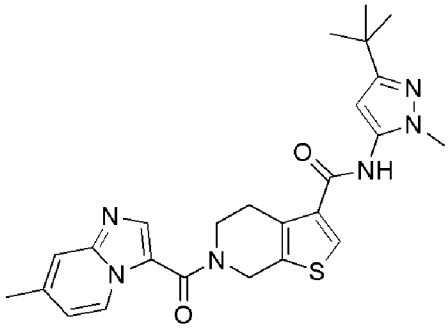
ЖХ-МС (ESI) метод 9: t_R = 1,90 мин; m/z (M+1) = 450,0

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем восстановительного аминирования, как описано для Примера 77, стадии 1-4, с использованием соответствующего коммерчески доступного альдегида на стадии 4.

Пример №	**Структура**	**Количество промежуточного соединения 62**	**Количество продукта (выход)**	**Способ очистки**	**Данные**
78		100 мг	14 мг (11%)	преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 8,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 2H), 3,79 - 3,73 (м, 2H), 3,70 (с, 3H),

					3,00 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,30 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 8 t_R = 2,34 мин; m/z (M+1) = 464,2

Пример 79: Получение N-(5-трет-бутил-2-метил-пиразол-3-ил)-6-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 79

Стадия 1: N-(5-трет-бутил-2-метил-пиразол-3-ил)-6-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 79)

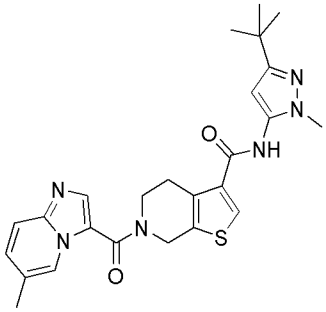
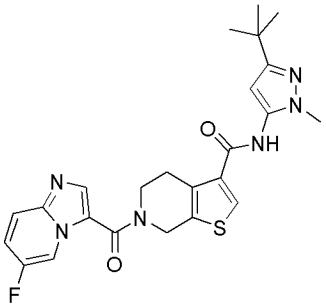
Получали из 7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (22 мг, 0,124 ммоль) и промежуточного соединения 62 в соответствии с общей процедурой G. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 5-60% ACN/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (23 мг, 43%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,98 (дд, J=1,7, 7,2 Гц, 1H), 6,11 - 6,10 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,98 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,24 (с, 9H).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,33 мин; m/z (M+1) = 477,4

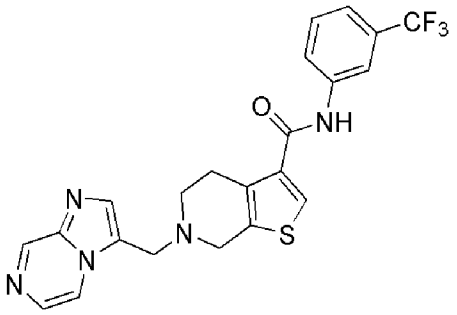
Соединения, представленные в следующей таблице, получали, как

описано для Примера 79, стадия 1, с использованием соответствующей коммерчески доступной карбоновой кислоты на стадии 1.

Пример №	Структура	Количество исходного вещества	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
80		44 мг	3,3 мг (6%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=1,7, 9,2 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 2H), 3,98 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,07 - 3,04 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,24 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,44 мин; m/z (M+1) = 477,4
81		44 мг	7 мг (13%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 9,03 (дд, J=2,1, 5,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (дд, J=5,3, 9,9 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=2,3, 7,9, 10,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,08 - 3,07 (м, 2H), 1,24 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,94 мин; m/z (M+1) = 481,3

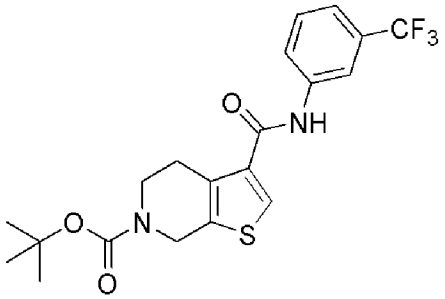
82		44 мг	33 мг (54%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=1,9, 9,4 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,12 - 3,04 (м, 2H), 1,24 (с, 9H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 4,70 мин; m/z (M+1) = 531,3
83		44 мг	33 мг (54%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,05 (с, 1H), 9,05 (дд, J=0,8, 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,81 (дд, J=0,8, 9,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=2,1, 9,5 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,03 - 5,02 (м, 2H), 3,98 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,07 - 3,06 (м, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 4,31 мин; m/z (M+1) = 497,2

Пример 84: Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 84

Стадия 1: трет-бутил 3-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 63)

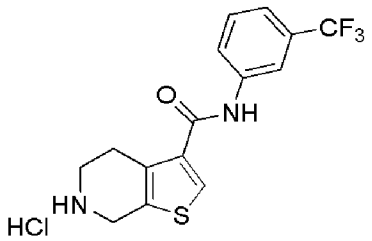


Промежуточное соединение 58 (4 г, 13,10 ммоль) растворяли в DMF (32,8 мл) и DCM (98 мл), затем добавляли DIPEA (4,58 мл, 26,2 ммоль) и HATU (9,96 г, 26,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 3-(трифторметил)анилин (1,964 мл, 15,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Температуру реакции повышали до 40°C и было необходимо дополнительное добавление HATU и 3-(трифторметил)анилина для достижения полной конверсии. Реакционную смесь разбавляли DCM и добавляли воду. Эту смесь перемешивали 15 минут и фазы разделяли, органические фазы промывали водой, 5% раствором лимонной кислоты, два раза водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением

указанного в заголовке соединения (4,36 г, 10,22 ммоль, выход 78%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 - 7,92 (м, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,58 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 64)



Промежуточное соединение 63 (2,82 г, 6,61 ммоль) растворяли в минимальном количестве DCM (6,01 мл), затем добавляли Et_2O (60,1 мл) с последующим добавлением 4N HCl в диоксане (16,53 мл, 66,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли Et_2O до тех пор, пока больше не наблюдалось осаждение, затем твердое вещество отфильтровывали и остаточный растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,3353 г, 6,44 ммоль, 97% выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,95 - 7,86 (м, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,36 (тд, J = 6,5, 5,1 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,1 Гц, 2H).

Стадия 3: 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

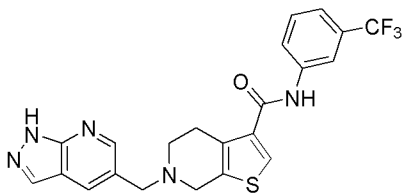
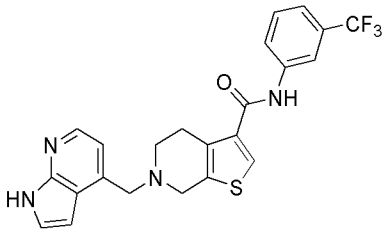
Промежуточное соединение 64 (0,10 г, 0,276 ммоль), имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбальдегид (0,041 г, 0,276 ммоль) и сульфат магния (0,033 г, 0,276 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DCM (1,378 мл) с последующим добавлением TEA (0,038 мл, 0,276 ммоль). Реакционную

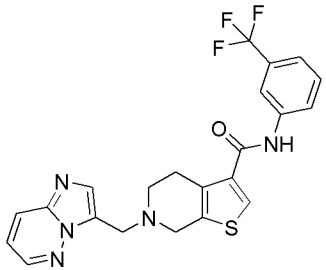
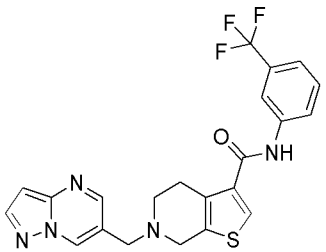
смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре и добавляли STAB (0,117 г, 0,551 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали смесью K_2CO_3(насыщ.) и воды 1:1. Водную фазу экстрагировали DCM два раза, органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FCC с DCM/MeOH (DCM до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 0,070 ммоль, выход 25,4%).

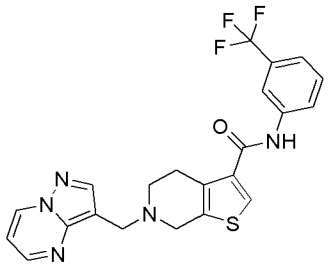
^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 9,07 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,56 (дд, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,85 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,78 (д, J = 5,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС (ESI) метод 3: t_R = 1,85 мин; m/z (M+1) = 458,0

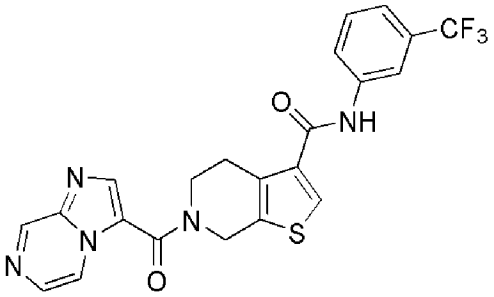
Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем восстановительного аминирования, как описано для Примера 84, стадии 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного альдегида на стадии 3.

Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 64 - варианты процедуры	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
85		100 мг	69 мг (55%)	FCC	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,62 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,92 - 2,83 (м, 2H), 2,80 - 2,71 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 1,78 мин; m/z (M+1) = 458,1
86		100 мг $NaBH_3CN$ заменял STAB	44 мг (35%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 2H), 8,23 - 8,14 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 2H), 7,08 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,89 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,79 (д, J = 5,4 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 1,89 мин; m/z (M+1) =

					457,1
87		Общая процедура K 53 мг	26 мг (36%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,59 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=4,5, 9,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,90 - 2,80 (м, 4H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,32 мин; m/z (M+1) = 458,3
88		Общая процедура L 50 мг	3,7 мг (6%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 9,09 - 9,08 (м, 1H), 8,60 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 - 8,20 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,00 - 7,97 (м, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 - 7,43 (м, 1H), 6,74 (дд, J=0,9, 2,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,91 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J=5,8 Гц, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 3,47 мин; m/z (M+1) = 458,3

89		Общая процедура L 50 мг	6 мг (9%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 9,11 (дд, J=1,8, 7,0 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=1,7, 4,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=4,0, 7,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,87 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,77 (т, J=5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,51 мин; m/z (M+1) = 458,3

Пример 90: Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



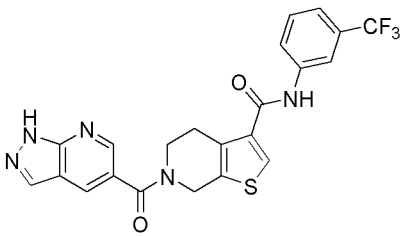
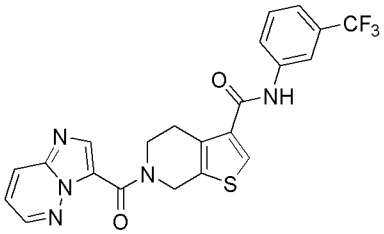
Пример 90

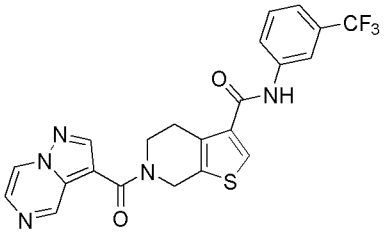
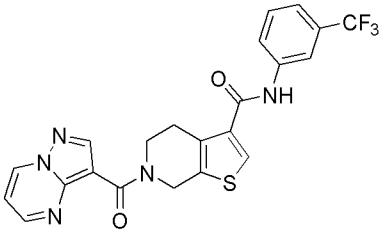
Имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбоновую кислоту (0,049 г, 0,303 ммоль) растворяли в DMF (0,689 мл) и DCM (2,067 мл), затем добавляли DIPEA (0,289 мл, 1,654 ммоль) и HATU (0,231 г, 0,606 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли промежуточное соединение 64 (0,1 г, 0,276 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли при помощи DCM и добавляли воду. Эту смесь перемешивали 15 минут и фазы разделяли, органические фазы промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FCC (DCM до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (71,64 мг, 0,152 ммоль, выход 55%).

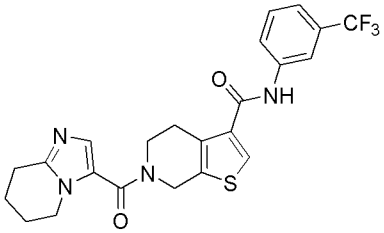
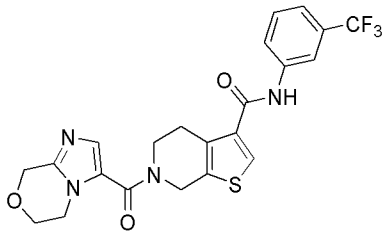
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 10,41 (с, 1H), 9,24 (д, 1H, *J*=1,5 Гц), 8,87 (дд, 1H, *J*=1,4, 4,7 Гц), 8,33 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,08 (д, 1H, *J*=4,8 Гц), 7,98 (д, 1H, *J*=8,8 Гц), 7,59 (т, 1H, *J*=7,9 Гц), 7,44 (д, 1H, *J*=7,7 Гц), 4,9-5,2 (м, 2H), 3,98 (шир.т, 2H, *J*=5,4 Гц), 3,0-3,1 (м, 2H).

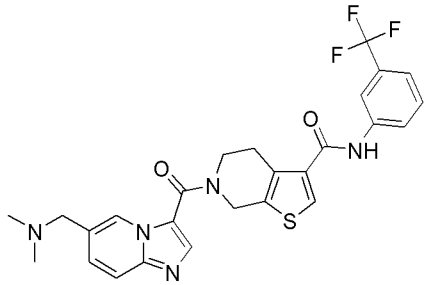
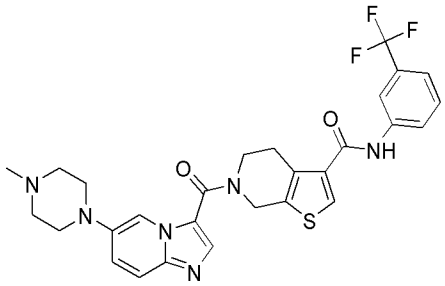
ЖХ-МС (ESI) метод 4: t_R = 2,77 мин; m/z (M+1) = 471,9

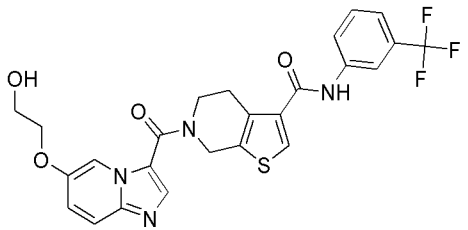
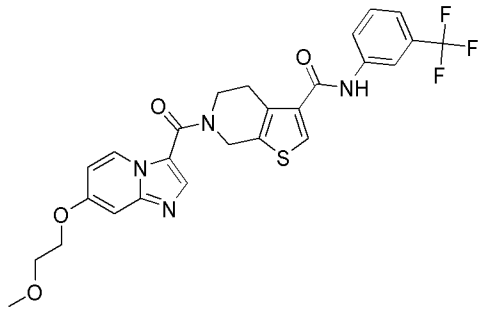
Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 90, с использованием соответствующей коммерчески доступной карбоновой кислоты на стадии 1. Варианты общей процедуры или варианты реагентов показаны в таблице.

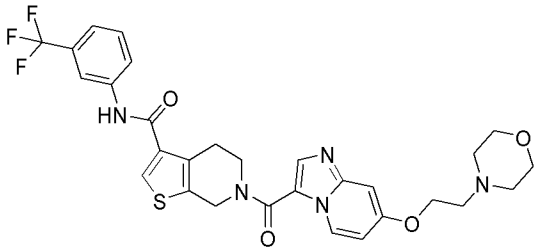
Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 64 - Варианты процедуры	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
91		100 мг HOBt заменял HATU TEA заменял DIPEA	10 мг (8%)	FCC	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,90 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,04 - 3,51 (м, 2H), 3,00 (с, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 2,53 мин; m/z (M+1) = 472,0
92		50 мг Общая процедура M	51 мг (78%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,65 (дд, J=1,5, 4,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=1,5, 9,4 Гц, 1H), 8,24 - 8,19 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,00 - 7,96 (м, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,47 - 7,43 (м, 1H), 7,39 (дд, J=4,4, 9,4 Гц, 1H), 5,03 - 4,72 (м, 2H), 4,04 - 3,56 (м,

					2H), 3,05 - 2,98 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 4,41 мин; m/z (M+1) = 472
93		50 мг Общая процедура M	38 мг (58%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=1,5, 4,7 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 - 8,20 (м, 2H), 8,11 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,00 - 7,98 (м, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 5,00 - 4,97 (м, 2H), 3,98 - 3,93 (м, 2H), 3,07 (с, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7 t_R = 4,6 мин; m/z (M+1) = 472
94		50 мг Общая процедура M	38 мг (58%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,44 - 10,40 (м, 1H), 9,26 (дд, J=1,6, 7,0 Гц, 1H), 8,75 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,23 - 8,20 (м, 2H), 8,01 - 7,97 (м, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,46 - 7,43 (м, 1H), 7,22 (дд, J=4,0, 7,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,96 - 3,72 (м, 2H),

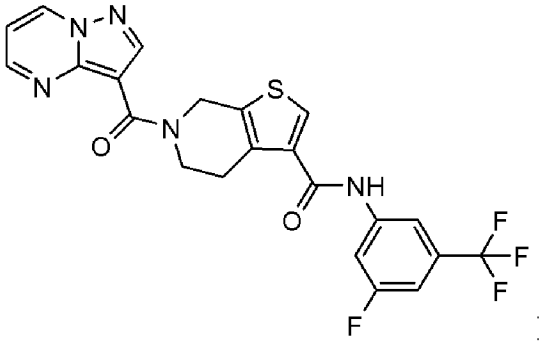
					3,07 - 3,00 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,42 мин; m/z (M+1) = 472
95		50 мг Общая процедура M	37 мг (57%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,22 - 8,20 (м, 2H), 8,01 - 7,98 (м, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 7,46 - 7,43 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,07 - 4,02 (м, 2H), 3,92 - 3,87 (м, 2H), 3,01 - 2,97 (м, 2H), 2,82 - 2,77 (м, 2H), 1,91 - 1,82 (м, 4H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,53 мин; m/z (M+1) = 475
96		50 мг Общая процедура M	53 мг (81%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,23 - 8,21 (м, 2H), 8,01 - 7,97 (м, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 - 7,44 (м, 1H), 4,97 - 4,89 (м, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,19 - 4,14 (м, 2H), 4,04 - 3,99 (м, 2H), 3,94 - 3,89 (м, 2H), 3,07 - 3,02 (м, 2H) ЖХ-МС (ESI): метод 7

					t_R = 3,91 мин; m/z (M+1) = 477
135		95 мг Промежуточное соединение 120: 64 мг, 0,292 ммоль (1,0 экв.) Общая процедура M	0,9 мг (0,06%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,11 - 9,08 (м, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (м, 1H), 7,59 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (с, 3H), 4,02 - 3,96 (м, 4H), 3,07 (с, 3H), 2,61 - 2,57 (м, 4H). ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 4,57 мин; m/z [M+H]+ = 528,4
136		75 мг Промежуточное соединение 113: 120 мг, 0,230 ммоль (1,0 экв., чистота предположительно 50%) Общая процедура M (при комнатной температуре)	7 мг (5%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,51 - 7,43 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,08 (м, 6H), 2,50 (4H, м), 2,24 (с, 3H) ЖХ-МС (ESI): метод 6 t_R = 3,21мин; m/z $[M+H]^+$ = 569,4

137		114 мг Промежуточное соединение 119: 78 мг, 0,35 ммоль (1,0 экв.) Общая процедура М	59 мг (32%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,60 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=2,5, 9,7 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,95 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,04 - 3,96 (м, 4H), 3,79 - 3,73 (м, 2H), 3,09 (т, J=5,9 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,22 мин; m/z $[M^+H]^+$= 531,4.
138		246 мг Промежуточное соединение 115: 178 мг, 0,754 ммоль, (1,0 экв.) Общая процедура М	179 мг (42%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,85 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,1 Гц, 2H), 8,03 - 8,02 (м, 2H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,44 (м, 1H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=2,6, 7,7 Гц, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 2H), 4,26 - 4,22 (м, 2H), 3,98 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,74 - 3,70 (м, 2H), 3,09 - 3,07 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,66 мин; m/z $[M^+H]^+$= 545,2.

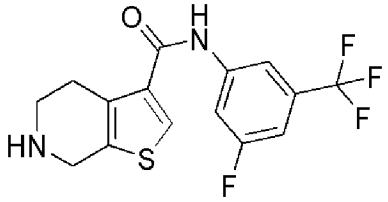
139		206 мг Промежуточное соединение 118: 184 мг, 0,632 ммоль, (1,0 экв.) Общая процедура M	208 мг (55%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 8,85 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=3,4 Гц, 2H), 8,03 - 7,97 (м, 2H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,44 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,82 (дд, J=2,5, 7,7 Гц, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 2H), 4,27 - 4,24 (м, 2H), 3,98 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,61 - 3,57 (м, 4H), 3,08 - 3,06 (м, 2H), 2,80 - 2,75 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,19 мин; m/z $[M^+H]^+$= 600. 2

Пример 97: Получение N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 97

Стадия 1: N-(3-Фтор-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 65)



К раствору 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (1590 мг, 5,61 ммоль, 1,00 экв.) и HATU (2560 мг, 6,73 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (22,50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,9 мл, 16,8 ммоль, 3,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли 3-фтор-5-(трифторметил)анилин (1055 мг, 5,89 ммоль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали (этилацетат/циклогексан от 0% до 100) с получением трет-бутил 3-((3-фтор-5-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилата (1,35 г, 3,04 ммоль, 1,00 экв.), который растворяли в DCM (35 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 65,9 ммоль, 21,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным

раствором карбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (40 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/циклогексан от 0% до 100%, затем 3:1 этилацетат:этанол/этилацетат от 0% до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 2,69 ммоль, выход 48%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (тд, J=2,1, 10,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,15 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,93 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,27 - 1,22 (м, 1H).

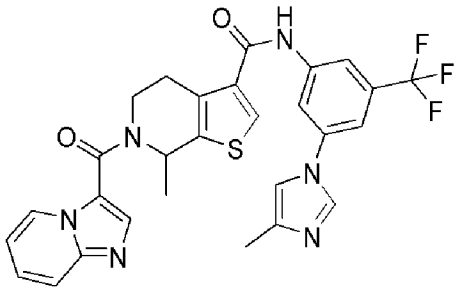
Стадия 2: N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 97)

К раствору пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,153 ммоль, 1,16 экв.) в N,N-диметилформамиде (1,50 мл) добавляли HATU (61 мг, 0,160 ммоль, 1,22 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,069 мл, 0,394 ммоль, 3,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли промежуточное соединение 65 (50 мг, 0,131 ммоль, 1,00 экв.) и реакционную смесь нагревали при 40 в течение ночи, затем разбавляли при помощи DMSO. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ACN/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (29,2 мг, 45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59 (с, 1H), 9,26 (дд, J=1,6, 7,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,22 - 8,22 (м, 1H), 8,00 - 7,94 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=4,1, 7,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,95 - 3,75 (м, 2H), 3,12 - 2,97 (м, 2H).

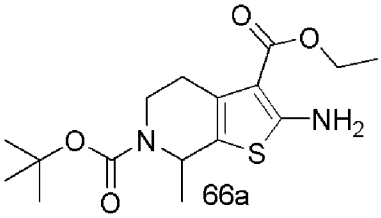
ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 4,75 мин; m/z (M+1) = 490,3

Пример 98: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

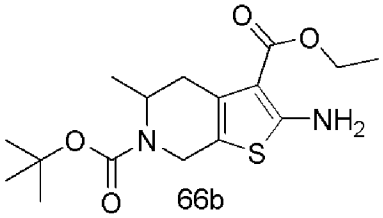


Пример 98

Стадия 1: 6-(трет-бутил) 3-этил 2-амино-7-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 66a), 6-(трет-бутил) 3-этил 2-амино-5-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 66b)



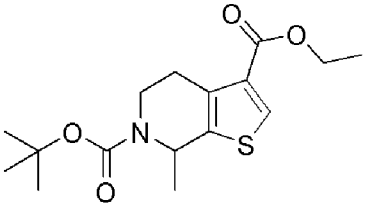
66a



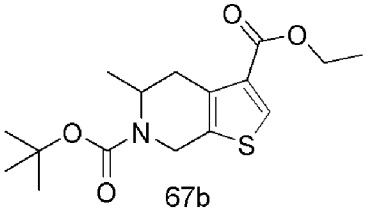
66b

К смеси трет-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10 г, 46,9 ммоль) и серы (1,5г, 46,9 ммоль) в этаноле (94 мл) добавляли этил 2-цианоацетат (5,3 г, 46,9 ммоль) и TEA (6,78 мл, 67 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали. Неочищенные продукты очищали методом FCC (гексан:AcOEt от 5% до 15%) с получением 13,4 г в виде смеси 2 региоизомеров (1:1 по данным ЖХМС и ЯМР).

Стадия 2: 6-(трет-бутил) 3-этил 7-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 67a), 6-(трет-бутил) 3-этил 5-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 67b)



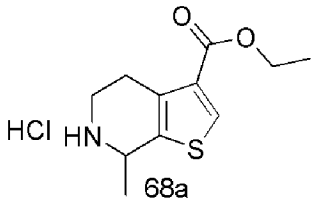
67a



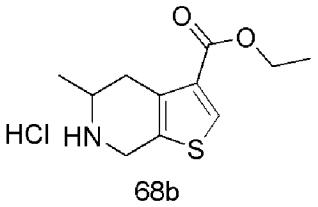
67b

К раствору региоизомерной смеси, полученной после стадии 1, промежуточного соединения 66a и промежуточного соединения 66b (13,9 г, 40,8 ммоль) в THF (204 мл) при 0°C добавляли по каплям изоамилнитрит (8,25 мл, 61,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенные продукты очищали методом FCC (гексан/AcOEt от 95:5 до 90:10) с получением указанных в заголовке соединений в виде 1:1 смеси региоизомеров промежуточного соединения 67a и промежуточного соединения 67b (2,98 г).

Стадия 3: этил 7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 68a) & этил 5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 68b)



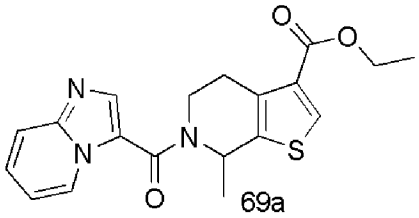
68a

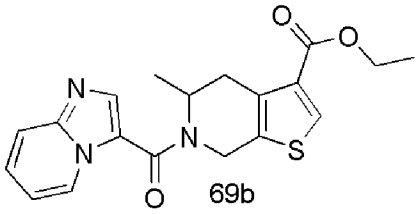


68b

Смесь двух региоизомеров промежуточного соединения 67a и промежуточного соединения 67b (2,05 г, 6,30 ммоль) растворяли в Et_2O (31,5 мл), затем добавляли 4N HCl в диоксане (15,75 мл, 63,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и остаточный растворитель выпаривали в вакууме с получениеме указанных в заголовке соединений в виде смеси региоизомеров 68a и 68b (1,4 г)

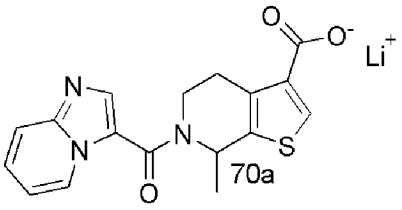
Стадия 4: этил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 69a), этил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 69b)

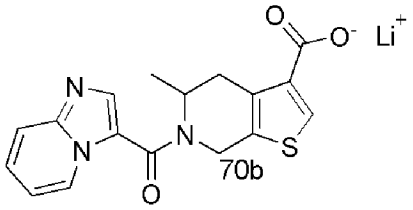




Смесь промежуточного соединения 68a и промежуточного соединения 68b (1 г, 3,82 ммоль) растворяли в DCM (19,10 мл), добавляли DIPEA (4,00 мл, 22,92 ммоль) с последующим добавлением T3P (4,55 мл, 7,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM, добавляли воду и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем фазы разделяли, водные фазы промывали DCM (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные продукты очищали методом FCC (DCM:MeOH от 0% до 10%) с получением 0,77 г смеси указанных в заголовке соединений.

Стадия 5: литий 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 70a) & литий 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 70b)





Смесь промежуточного соединения 69a (550 мг, 1,489 ммоль) и промежуточного соединения 69b (550 мг, 1,489 ммоль) растворяли в метаноле (14,887 мл), затем добавляли 1M LiOH (1,489 мл, 1,489 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением смеси указанных в заголовке соединений 70a и 70b.

Стадия 6: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-

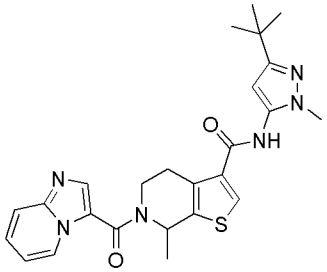
(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 98)

Смесь 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (0,250 г, 1,037 ммоль), промежуточного соединения 70a и 70b (0,3 г, 0,864 ммоль) растворяли в DMF (2,159 мл) и DCM (6,48 мл), затем добавляли DIPEA (0,905 мл, 5,18 ммоль) и HATU (0,657 г, 1,728 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C до полной конверсии исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли DCM и добавляли воду. Эту смесь перемешивали в течение 15 минут и фазы разделяли, органические фазы промывали 5% раствором лимонной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь региоизомеров очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,062 ммоль, выход 7,18%) в виде чистого соединения. Точная региоизомерия примера 97 была присвоена на основании спектров ^{1}H-ЯМР.

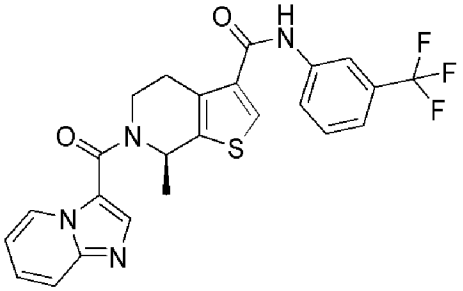
^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,93 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23 - 8,16 (м, 2H), 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 7,77 - 7,67 (м, 2H), 7,50 - 7,41 (м, 2H), 7,10 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 5,72 (кв., J = 7,7, 6,5 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,19 - 2,96 (м, 2H), 2,18 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,65 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ESI) метод 10: t_R = 3,94 мин; m/z (M+1) = 565,1

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем амидосочетания, как описано для Примера 98, стадии 1-6, с использованием соответствующего коммерчески доступного ариламина на стадии 6. Региоизомерная структура была присвоена на основании спектров ^{1}H-ЯМР.

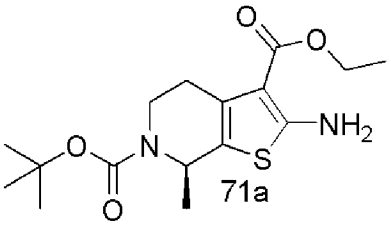
Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 70a+70b	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
99		150 мг	15 мг (7%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,91 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,73 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,8, 7,2 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,38 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,19 - 3,05 (м, 1H), 2,97 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 1,27 - 1,20 (м, 12H). ЖХ-МС (ESI): метод 10 t_R = 6,02 мин; *m/z* (M+1) = 477,2

Пример 100: (*R*)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

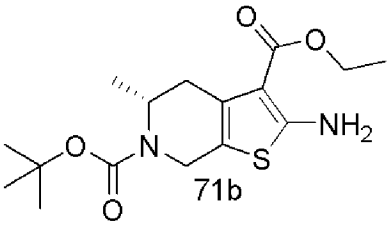


Пример 100

Стадия 1: 6-(трет-бутил) 3-этил (*R*)-2-амино-7-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 71a) & 6-(трет-бутил) 3-этил (*R*)-2-амино-5-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 71b)



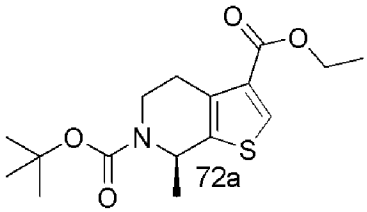
71a

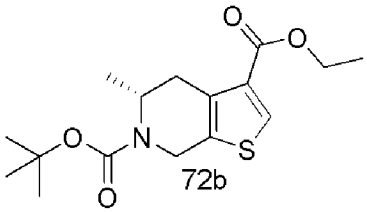


71b

К смеси трет-бутил (*R*)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4 г, 18,75 ммоль) и серы (0,6г, 18,75 ммоль) в этаноле (37,5 мл) добавляли этил 2-цианоацетат (2,12 г, 18,75 ммоль) и TEA (2,71 г, 26,8 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали. Неочищенные продукты очищали методом FCC (гексан:AcOEt; от 5% до 15%) с получением 4,90 г в виде смеси двух изомеров 71a и 71b с объединенным выходом 77% (1:1 по данным ЖХМС и ЯМР).

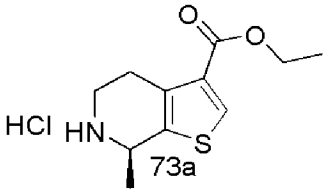
Стадия 2: 6-(трет-бутил) 3-этил (*R*)-7-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 72a) & 6-(трет-бутил) 3-этил (*R*)-5-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 72b)

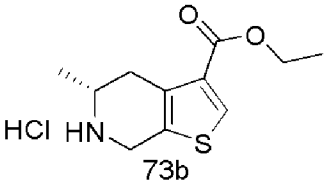




К раствору региоизомерной смеси промежуточного соединения 71a и промежуточного соединения 71b (4,90 г, 28,8 ммоль) в THF (72 мл) при 0°C добавляли по каплям изоамилнитрит (2,53 г, 21,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенные продукты очищали методом FCC (гексан:AcOEt от 95:5 до 90:10) с получением указанных в заголовке соединений в виде 1:1 смеси региоизомеров (1,06 г).

Стадия 3: этил (*R*)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 73a) & этил (*R*)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 73b)



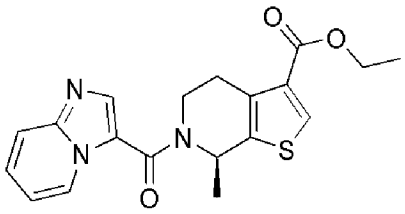


Смесь двух региоизомеров промежуточного соединения 72a и промежуточного соединения 72b (1,06 г, 3,26 ммоль) растворяли в Et_2O (16 мл), затем добавляли 4N HCl в диоксане (12,2 мл, 49,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли DCM, добавляли 1:1 смесь H_2O и $NaHCO_3$ (насыщ.) и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем фазы разделяли, органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь региоизомеров разделяли методом FCC (DCM: 5M NH_3/MEOH 98/2) с получением следующих чистых региоизомеров:

Промежуточное соединение 73a (количественный выход) ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,32 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 4,13 (кв., J = 6,7 Гц, 1H), 3,37 (ддд, J = 12,5, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 3,06 - 2,94 (м, 2H), 2,93 - 2,79 (м, 1H), 1,61 (с, 1H), 1,51 - 1,43 (м, 3H), 1,38 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 73b (0,32 г, 1,42 ммоль, выход 87%) ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96 (с, 1H), 4,32 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 1,8 Гц, 2H), 3,15 (ддт, J = 17,1, 4,3, 1,3 Гц, 1H), 3,06 - 2,92 (м, 1H), 2,47 (ддт, J = 17,0, 10,1, 2,2 Гц, 1H), 1,57 (с, 1H), 1,38 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,30 (д, J = 6,4 Гц, 4H).

Стадия 4: этил (*R*)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 74)

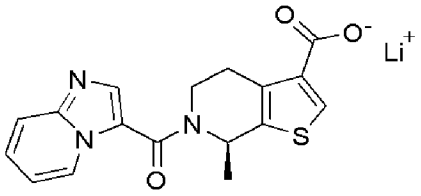


Промежуточное соединение 73a (0,48 г, 2,130 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,415 г, 2,56 ммоль) растворяли в DMF (5,33 мл) и DCM (15,98 мл), затем добавляли DIPEA (1,488 мл, 8,52 ммоль) и HATU (2,025 г, 5,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли при помощи DCM, добавляли воду и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем фазы разделяли, водные фазы промывали DCM (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом FCC с DCM:MeOH (от 0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г, 1,786 ммоль, выход 84%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (дт, J = 7,1, 1,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70 (дт, J = 9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (ддд, J = 9,1, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 6,95 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H),

5,76 (кв., J = 6,7 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,32 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 12,6 Гц, 1H), 3,28 (дд, J = 17,1, 3,7 Гц, 1H), 3,07 (ддд, J = 17,1, 12,1, 4,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 5: литий (*R*)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 75)



К раствору промежуточного соединения 74 (0,66 г, 1,786 ммоль) в MeOH (8,93 мл) добавляли 1M LiOH (3,57 мл, 3,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,69 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (ддд, J = 8,6, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 7,6, 6,3 Гц, 1H), 5,55 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 14,0, 5,0 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 3,24 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 2,92 - 2,75 (м, 1H), 2,67 (с, 6H), 1,57 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Стадия 6: (*R*)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 100)

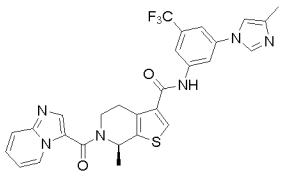
Промежуточное соединение 75 (0,10 г, 0,288 ммоль) и 3-(трифторметил)анилин (0,072 мл, 0,576 ммоль) растворяли в DMF (0,720 мл) и DCM (2,159 мл), затем добавляли DIPEA (0,302 мл, 1,728 ммоль) и HATU (0,274 г, 0,720 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли при помощи DCM и добавляли воду. Эту смесь перемешивали 15 минут и фазы разделяли, органические фазы промывали водой, 5% раствором лимонной кислоты и два раза водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC (DCM/MeOH от

0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (54,03 мг, 0,112 ммоль, выход 38,7%). Абсолютная конфигурация была присвоена на основании логического вывода путем осуществления нерацемизирующих химических реакций с реагентами, абсолютная конфигурация которых известна.

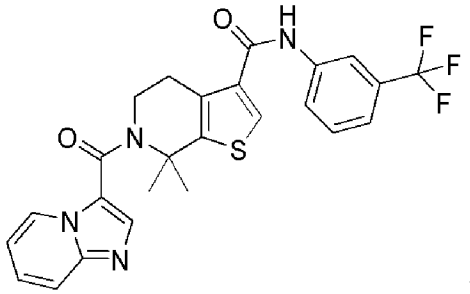
^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,97 - 8,89 (м, 1H), 8,21 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (дт, J = 9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 2H), 7,09 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 5,71 (кв., J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 - 4,47 (м, 1H), 3,53 - 3,39 (м, 1H), 3,17 - 2,94 (м, 2H), 1,64 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ESI) метод 11: t_R = 2,14 мин; m/z (M+1) = 485,1

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем амидосочетания, как описано для Примера 100, стадии 1-6, с использованием соответствующего коммерчески доступного ариламина на стадии 6.

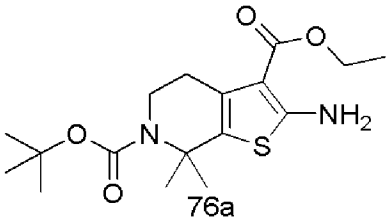
Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 75	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
101		150 мг	59,7 мг (25%)	FCC	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 8,93 (дд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 - 8,17 (м, 2H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,78 - 7,66 (м, 2H), 7,52 - 7,40 (м, 2H), 7,10 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 5,71 (кв., J = 6,6 Гц, 1H), 4,52 (дд, J = 13,5, 4,9 Гц, 1H), 3,53 - 3,43 (м, 1H), 3,20 - 2,95 (м, 2H), 2,18 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,64 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ЖХ-МС (ESI): метод 3 t_R = 1,56 мин; m/z (M+1) = 565,1

Пример 102: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

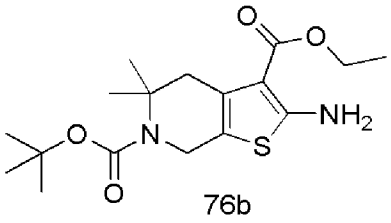


Пример 102

Стадия 1: 6-(трет-бутил) 3-этил 2-амино-7,7-диметил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 76a) & 6-(трет-бутил) 3-этил 2-амино-5,5-диметил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 76b)



76a



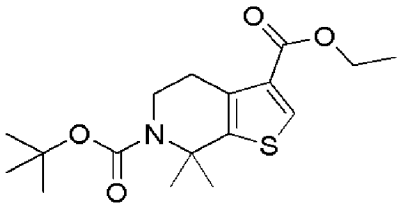
76b

К смеси трет-бутил 2,2-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 22,00 ммоль) и серы (0,705 г, 22,00 ммоль) в этаноле (44,0 мл) добавляли этил 2-цианоацетат (2,341 мл, 22,00 ммоль) и TEA (4,38 мл, 31,5 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество очищали методом FCC (гексан:AcOEt от 95:5 до 85:15) с получением следующих чистых региоизомеров:

Промежуточное соединение 76a (0,67 г, 1,890 ммоль, выход 8,59%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,98 (с, 2H), 4,26 (кв., J = 7,1 Гц, 3H), 3,64 (дд, J = 5,9, 5,1 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 1,68 (с, 6H), 1,50 (с, 9H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

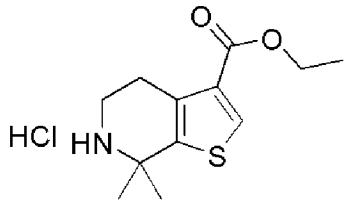
Промежуточное соединение 76b (4,27 г, 12,05 ммоль, выход 54,8%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,96 (с, 2H), 4,35 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 4,28 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 2,85 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,44 (с, 6H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 3H). Точная региоизомерная структура была присвоена на основании спектров ^{1}H-ЯМР.

Стадия 2: 6-(трет-бутил) 3-этил 7,7-диметил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 77)



К раствору промежуточного соединения 76a (0,67 г, 1,890 ммоль) в THF (9,45 мл) при 0°C добавляли по каплям изоамилнитрит (0,382 мл, 2,84 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов, концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали методом FCC с гексаном:AcOEt (от 95:5 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,471 ммоль, выход 24,94%) ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (с, 1H), 4,30 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,69 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 1,79 (с, 6H), 1,51 (с, 9H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: этил 7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (Промежуточное соединение 78)

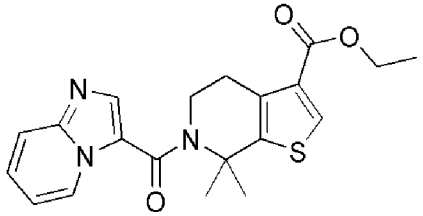


К раствору промежуточного соединения 77 (0,16 г, 0,471 ммоль) в DCM (3,93 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (1,768 мл, 7,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и остаточный растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 0,363 ммоль, выход 77%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,73 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 4,26 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,07 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,69 (с, 6H), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: этил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат

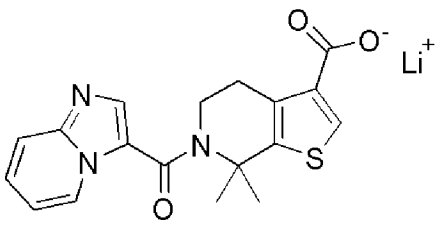
(Промежуточное соединение 79)



Промежуточное соединение 78 (0,10 г, 0,363 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,071 г, 0,435 ммоль) растворяли в DMF (0,906 мл) и DCM (2,72 мл), затем добавляли DIPEA (0,317 мл, 1,813 ммоль) и HATU (0,345 г, 0,906 ммоль). реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Для достижения полной конверсии температуру повышали до 80°C, и требовалось дополнительное добавление HATU и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли при помощи DCM и добавляли воду, затем перемешивали 15 минут и фазы разделяли. Органические фазы промывали 5% раствором лимонной кислоты, водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC (DCM/MeOH от 0% до 10%) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,193 ммоль, выход 53,2%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,0, 6,8 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 4,34 (кв., J = 7,1 Гц, 2H), 3,98 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,21 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 1,98 (с, 6H), 1,38 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 5: литий 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 80)



К раствору промежуточного соединения 79 (74 мг, 0,193 ммоль) в MeOH (965 мкл) добавляли 1M LiOH (772 мкл, 0,772 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем неочищенное вещество концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,188 ммоль, выход 98%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (дт, J = 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,71 (дт, J = 9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 1H), 7,09 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 3,81 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,20 - 3,11 (м, 3H), 1,87 (с, 6H).

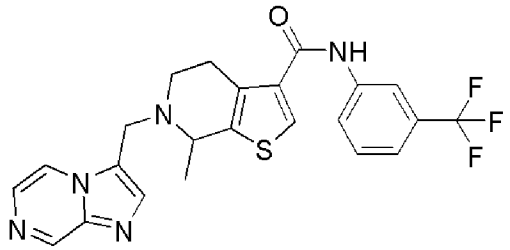
Стадия 6: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 102)

Промежуточное соединение 80 (0,065 г, 0,180 ммоль) растворяли в DMF (0,84 мл) и DCM (2 мл), затем добавляли DIPEA (0,189 мл, 1,079 ммоль) и HATU (0,171 г, 0,450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли 3-(трифторметил)анилин (0,058 г, 0,360 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Требовалось дополнительное добавление амина и HATU для достижения полной конверсии. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли при помощи DCM и добавляли воду, смесь перемешивали в течение 15 минут и фазы разделяли. Органические фазы промывали 5% раствором лимонной кислоты, водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC (DCM/MeOH от 0% до 10%) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,058 ммоль, 32,3% выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,43 (с, 1H), 8,93 (дт, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,73 (дт, J = 9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 9,0, 6,8, 1,4 Гц, 2H), 7,11 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 1H), 3,88 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 1,93 (с, 6H).

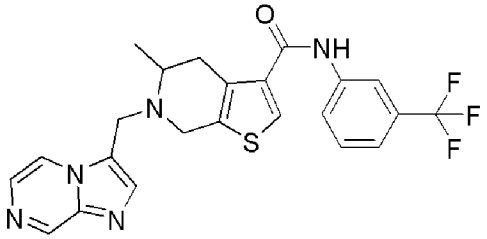
ЖХ-МС (ESI) метод 2: t_R = 2,93 мин; m/z (M+1) = 499,1

Пример 103: 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



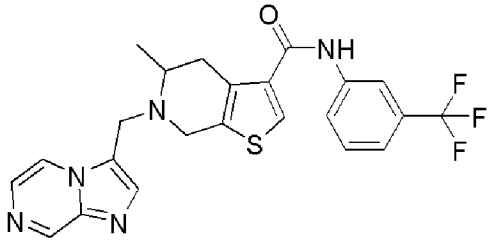
Пример 103

Пример 104: 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид - элюирующий первым



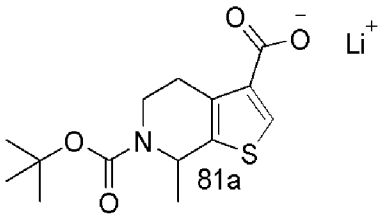
Пример 104

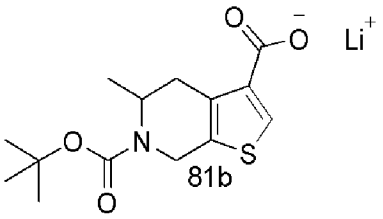
Пример 105: 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид - элюирующий вторым



Пример 105

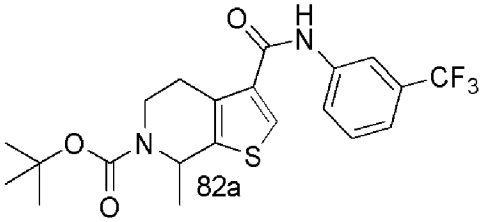
Стадия 1: литий 6-(трет-бутоксикарбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 81a), литий 6-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 81b)

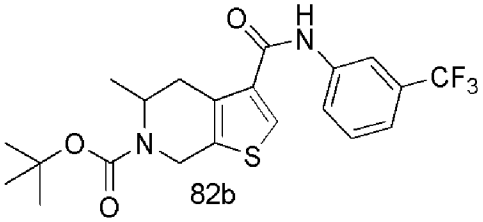




Промежуточное соединение 67a (0,430 г, 1,32 ммоль) растворяли в MeOH (26,4 мл), затем добавляли 1M LiOH (5,29 мл, 5,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C. Неочищенное вещество концентрировали в вакууме с получением смеси указанных в заголовке соединений.

Стадия 2: трет-бутил 7-метил-3-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 82a) & трет-бутил 5-метил-3-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 82b)

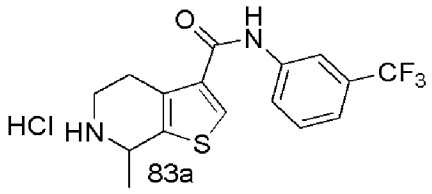


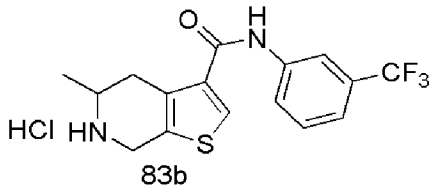


Смесь промежуточного соединения 81a и промежуточного соединения 81b (0,90 г, 2,96 ммоль) растворяли в DMF (7,42 мл) и DCM (22,26 мл), затем добавляли DIPEA (2,073 мл, 11,87 ммоль) и HATU (2,82 г, 7,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляли 3-(трифторметил)анилин (0,741 мл, 5,93 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Затем смесь разбавляли DCM и добавляли воду. Эту смесь перемешивали в течение 15 минут и фазы разделяли, органические фазы промывали водой, 5% раствором лимонной кислоты, два раза водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали методом FC (DCM/MeOH от 0% до 10% MeOH). Полученный продукт растирали в порошок с пентаном с получением 750 мг смеси указанных в заголовке

соединений.

Стадия 3: 7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 83a) & 5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение83b)





Смесь промежуточного соединения 82a и промежуточного соединения 82b (750 мг, 1,70 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и MeOH (4 мл). Затем добавляли 4N HCl в диоксане (4,26 мл, 17,03 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли Et_2O до тех пор, пока больше не наблюдалось осаждение, затем твердое вещество отфильтровывали и остаточный растворитель выпаривали в вакууме с получением 650 мг смеси указанных в заголовке соединений

Стадия 4: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 103), 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 104), 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 105)

Смесь промежуточных соединений 83a и 83b (0,140 г, 0,372 ммоль), имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбальдегида (0,066 г, 0,446 ммоль) и сульфата магния (0,045 г, 0,372 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DCM (3,72 мл) с последующим добавлением TEA (0,052 мл, 0,372 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли STAB (0,236 г, 1,115 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не показал, что исходное вещество полностью

израсходовано. Затем реакционную смесь разбавляли DCM и промывали смесью Na_2CO_3(насыщ.) и воды 1:1. Водную фазу экстрагировали при помощи DCM два раза. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество предварительно очищали методом FCC (DCM/MeOH от 0% до 5% MeOH) с получением 60 мг региоизомерной смеси. Смесь растворяли до 11 мг/мл в MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (метод преп-1) с получением Примера 105 (3,3 мг, 0,007 ммоль, выход 2%) и смеси Примера 103 и Примера 104, которую затем разделяли при помощи SFC (метод преп-2) с получением Примера 103 (12,9 мг, 0,027 ммоль, выход 7%) и Примера 104 (2,8 мг, 0,006 ммоль, выход 1%).

Пример 105: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 9,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,49 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 - 7,93 (м, 1H), 7,92 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,17 (кв., J = 5,6 Гц, 1H), 3,06 - 2,97 (м, 1H), 2,75 - 2,68 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ЖХ-МС (ESI) метод 12: t_R = 4,23 мин; m/z (M+1) = 472,2; э.и. 99,3%

Пример 103: ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 9,07 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,51 (дд, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 - 7,88 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,95 (кв., J = 6,6 Гц, 1H), 2,99 - 2,78 (м, 2H), 2,76 - 2,62 (м, 2H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

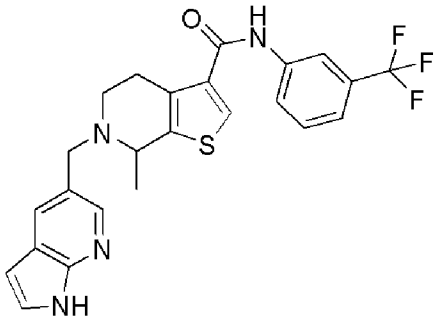
ЖХ-МС (ESI) метод 12: t_R = 4,99 мин; m/z (M+1) = 472,2; э.и. 100%

Пример 104: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 9,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,49 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 - 7,93 (м, 1H), 7,92 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,17 (кв., J = 5,6 Гц, 1H),

3,06 - 2,97 (м, 1H), 2,74 - 2,68 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

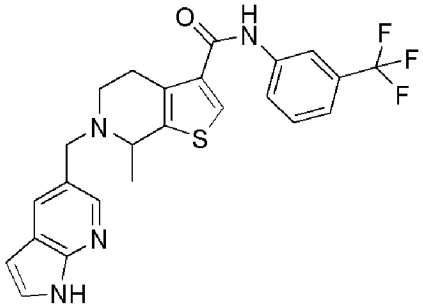
ЖХ-МС (ESI) метод 12: t_R = 3,57 мин; m/z (M+1) = 472,2; э.и. 98,3%.

Пример 106: 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид - элюирующий первым энантиомер



Пример 106

Пример 107: 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид - элюирующий вторым энантиомер)



Пример 107

Стадия 1: 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид - элюирующий первым энантиомер (Пример 106) и 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид - элюирующий вторым энантиомер (Пример 107)

Смесь промежуточного соединения 83a и 83b, (0,20 г, 0,531 ммоль), 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (0,078 г, 0,531 ммоль) и сульфата магния (0,064 г, 0,531 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DCM (5,31 мл) с последующим добавлением TEA (0,074 мл, 0,531

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и добавляли STAB (0,337 г, 1,592 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Для достижения полной конверсии исходного вещества требовалось дополнительное добавление STAB и альдегида. Реакционную смесь разбавляли при помощи DCM, добавляли $NaHCO_3$(насыщ.) и эту смесь перемешивали в течение 15 мин. Фазы разделяли и водные фазы экстрагировали два раза DCM, органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество preочищали методом FCC (DCM/MeOH от 0% до 5%) с получением 190 мг энантиомерной смеси, которую затем очищали хиральной SFC (Метод преп-3) с получением:

Пример 106: (39 мг, 0,082 ммоль, выход 31%)

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,57 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 6,42 (дд, J = 3,5, 1,2 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 3,05 - 2,93 (м, 1H), 2,93 - 2,78 (м, 1H), 2,77 - 2,58 (м, 2H), 1,45 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

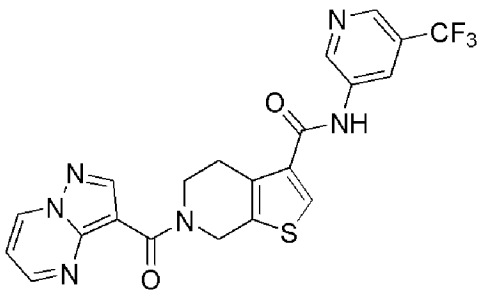
SFC-MS (ESI) метод 13: t_R = 6,92 мин; m/z (M+1) = 471,2;

Пример 107: (36 мг, 0,077 ммоль, выход 29%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,57 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 6,42 (дд, J = 3,5, 1,2 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 3,05 - 2,93 (м, 1H), 2,93 - 2,78 (м, 1H), 2,77 - 2,58 (м, 2H), 1,45 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

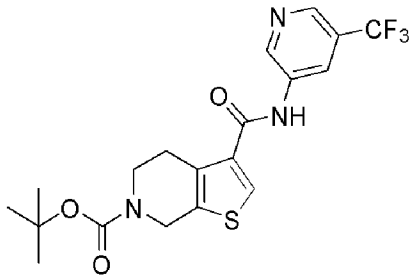
SFC-MS (ESI) метод 13: t_R = 9,73 мин; m/z (M+1) = 471,2

Пример 109; Получение соединения 6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 109

Стадия 1: трет-бутил 3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 89)

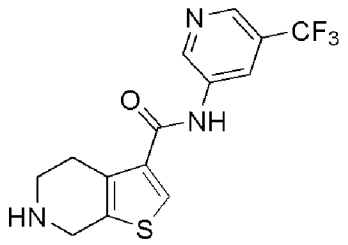


К суспензии 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,882 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,4 мл) добавляли 5-(трифторметил)пиридин-3-амин (157 мг, 0,971 ммоль) и 1-метилимидазол (0,25 мл, 3,09 ммоль), получая готовый раствор. Затем добавляли TCFH (371 мг, 1,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 22 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.) и EtOAc и водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc в циклогексане + 0,1% NEt_3) давала целевое соединение (265 мг, 0,62 ммоль, 70%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,63 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,58 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,61 - 3,56 (м, 2H), 2,89 - 2,84 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное

соединение 90)



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 89 (290 мг, 0,678 ммоль) в безводном DCM (6,78 мл), охлажденному на бане лед/вода в атмосфере аргона, добавляли TFA (0,52 мл, 6,78 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Снова добавляли TFA (0,17 мл, 2,26 ммоль), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в 1:1 DCM:MeOH и наносили на прекондиционированный картридж Isolute SCX-II 5 г, промывали при помощи MeOH, затем разделяли при помощи 2 M NH_3/MeOH. 2 M NH_3/MeOH элюент концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (193 мг, 0,59 ммоль, 87%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,59 - 8,57 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,17 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,90 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,78 - 2,73 (м, 2H).

Стадия 3: 6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 109)

Получали из промежуточного соединения 90 (40 мг, 0,122 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (17 мг, 0,104 ммоль) в соответствии с общей процедурой G. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ацетонитрил/вода- 10мМ NH_4HCO_3), 20мл/мин) давала указанное в заголовке соединение (6 мг, 0,013 ммоль, 12%).

ЖХМС (ESI): Метод 6 t_R = 3,79 мин, m/z [M+1]+ = 473,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,26 (дд, J=1,8, 7,0 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,75 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,62 - 8,59 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25

(шир.с, 1H), 7,23 (дд, J=4,0, 7,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,91 - 3,75 (м, 2H), 3,11 - 3,02 (м, 2H).

Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 109, стадия 1-3, с использованием соответствующей коммерчески доступной или ранее синтезированной карбоновой кислоты на стадии 3. Модификации связующих агентов, преобразование соли в свободное основание или условия хроматографической очистки (например, преп-ВЭЖХ или флэш-хроматографии) приведены в таблице.

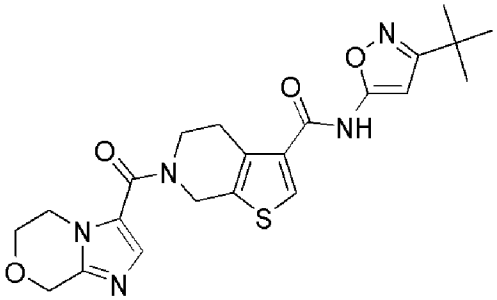
Пример №	Структура	Общая процедура - Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
108		Общая процедура G Карбоновая кислота (15 мг, 0,0889 ммоль): Промежуточное соединение 90: 30 мг (1,1 экв.) DCM/DMF смесь заменена на DMF	3 мг (7%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,62 - 8,59 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,98 - 3,93 (м, 2H), 3,11 - 3,05 (м, 2H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,92 мин; m/z [M+H]+ = 473,4
110		Общая процедура G Карбоновая кислота (17 мг, 0,0831 ммоль): Промежуточное соединение 90: 30 мг (1,1 экв.)	20 мг (50%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,65 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 - 8,69 (м, 1H), 8,62 - 8,59 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,14 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,00 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,95 - 3,91 (м, 2H), 3,07 - 3,01 (м, 2H) ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,28 мин; m/z [M+H]+ = 478,5

111		Общая процедура G Карбоновая кислота (17 мг, 0,0839 ммоль): Промежуточное соединение 90: 30 мг (1,1 экв.)	25 мг (61%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,65 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,71 - 8,69 (м, 1H), 8,61 - 8,59 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,05 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,90 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,82 - 2,77 (м, 2H), 1,91 - 1,81 (м, 4H) ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,16 мин; m/z [M+H]+ = 476,5
120		Общая процедура G Карбоновая кислота (100 мг, 0,598 ммоль): промежуточное соединение 90: 196 мг (1,0 экв.)	69 мг (24%)	Преп-ВЭЖХ; Дополнительная очистка (Xbridge Phenyl 19× 150мм, 10 мкм 20-80% MeOH/ H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20 мл/мин, комн.темп.)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,60 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,79 (т, J=2,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,88 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 - 3,21 (м, 2H), 2,99 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,93 - 1,87 (м, 2H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,13; m/z [M+H]+ = 477,2

124		Общая процедура G Карбоновая кислота (66 мг, 0,40 ммоль): Промежуточное соединение 90: 133 мг (1,0 экв.)	8 мг (4%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 9,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,87 (тд, J=0,9, 7,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,65 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,99 (тд, J=1,0, 9,1 Гц, 1H), 7,52 (ддд, J=1,0, 6,8, 8,9 Гц, 1H), 7,14 (дт, J=1,3, 6,8 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,97 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,10 (т, J=5,6 Гц, 2H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 4,22 мин; m/z [M+H]+ = 472,5
140		Общая процедура G Карбоновая кислота (50 мг, 0,26 ммоль): Промежуточное соединение 90: 85 мг (1,0 экв.)	15 мг (12%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=0,5, 7,6 Гц, 1H), 8,60 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,25 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=2,9, 7,5 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,92 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,05 (т, J=5,2 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 4,39 мин; m/z $[M^+H]^+$= 502,2.
141		Общая процедура N (ACN заменен на DMF) Карбоновая кислота (50 мг, 0,260 ммоль) Промежуточное соединение 90: 95 мг (1,05 экв.)	57 мг (40%)	Осаждение из воды	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (1H, с), 9,18 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,64 (1H, т, J=2,3 Гц), 8,44 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,38 (1H, д, J=4,2 Гц), 8,30 (1H, с), 7,59 (1H, дд, J=1,4, 4,2 Гц), 5,04 (2H, с), 4,02 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,10 (2H, т, J=5,3 Гц); ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,13 мин; m/z $[M^+H]^+$= 478,2

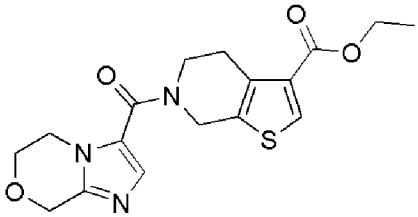
142		Общая процедура N (ACN заменен на DMF) Карбоновая кислота (50 мг, 0,260 ммоль) Промежуточное соединение 90: 95 мг (1,05 экв.)	71 мг (53%)	Осаждение из воды	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,69 (1H, с), 9,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,89 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,75 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,65 (1H, т, J=2,2 Гц), 8,31 (1H, с), 8,07 (1H, с), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 6,86 (1H, дд, J=2,5, 7,6 Гц), 5,07 (2H, с), 4,03 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,94 (3H, с), 3,13 (2H, т, J=5,5 Гц). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,2 мин; m/z $[M^+H]^+$= 502,2
143		Общая процедура N (ACN заменен на DMF) Карбоновая кислота (43 мг, 0,260 ммоль) Промежуточное соединение 90: 95 мг (1,0 экв.)	7,4 мг (6%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,65 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,61 - 8,60 (м, 1H), 8,25 - 8,24 (м, 1H), 7,90 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,2, 2,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,95 - 3,90 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,06 - 3,03 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 3,85 мин; m/z $[M^+H]^+$= 475,5
144		Общая процедура N (ACN заменен на DMF) Карбоновая кислота (47 мг, 0,260 ммоль): Промежуточное соединение 90: 95 мг (1,0 экв.)	47 мг (36%)	Осаждение из воды	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,02 (дд, J=5,8, 7,5 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,61 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,65 (дд, J=2,2, 9,7 Гц, 1H), 7,20 - 7,15 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 - 3,98 (м, 2H), 3,12 - 3,09 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,24 мин; m/z $[M^+H]^+$= 490,2

Пример 112; Получение соединения N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 112

Стадия 1; этил 6-(6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 91)

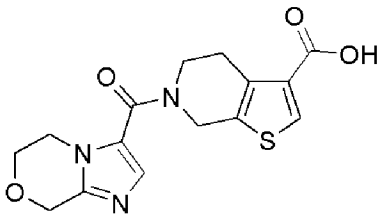


К суспензии промежуточного соединения 38 (125 мг, 0,505 ммоль), гидрохлорида 6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбоновой кислоты (124 мг, 0,605 ммоль) и O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторбората (232 мг, 0,722 ммоль) в безводном DCM (2,00 мл) и DMF (2,00 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 и и оставляли выстаиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли и органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.), затем насыщенным раствором NaCl(водн.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом FCC, элюируя DCM - метанольным раствором аммиака (2M; 20:1) / 0-100% с получением целевого продукта (196 мг, 0,477 ммоль, 95%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,32 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,28 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,05 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,01 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,17 - 3,12 (м, 2H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; 6-(6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-

карбонил)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 92)



Гидроксид натрия (68 мг, 1,71 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 91 (191 мг, 0,528 ммоль) в метиловом спирте (10) и воде (0,50) и смесь перемешивали при 50°С в течение 3 дней.

Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям 1 М раствор хлористого водорода (1,7 мл, 1,71 ммоль). Раствор концентрировали в вакууме, что приводило к осаждению бесцветного твердого вещества, которое отфильтровывали, промывали ацетоном (2) с получением целевого продукта (76 мг, 0,228 ммоль, 43%) и использовали как таковое на следующей стадии.

Стадия 3; N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Пример 112)

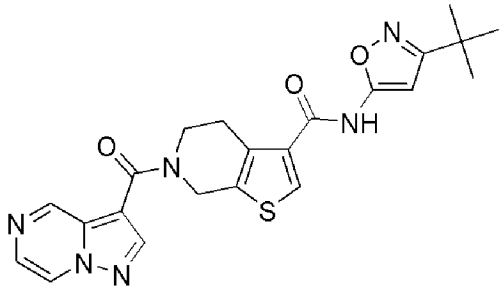
Тионилхлорид (0,13 мл, 1,80 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 92 (30 мг, 0,0900 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха в вакууме и остаток суспендировали в безводном пиридине (1,0 мл), добавляли 3-трет-бутилизоксазол-5-амин (19 мг, 0,135 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1ч. Смесь концентрировали досуха в вакууме и остаток растворяли в смеси 9:1 DMSO:вода (1,0 мл) и подвергали очистке на Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 5-60% ACN/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин, с получением целевого продукта (17 мг, 0,0381 ммоль, 42%).

ЖХМС (ESI): Метод 15 t_R = 3,48 мин, $[M+H]^+$ = 456,2

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 11,77 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 4,95 - 4,89 (с, 2Н), 4,80 - 4,79 (м, 2Н), 4,14 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 4,00 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,91 (т, J=5,4 Гц, 2Н), 3,02 (с, 2Н), 1,29 (с, 9Н)

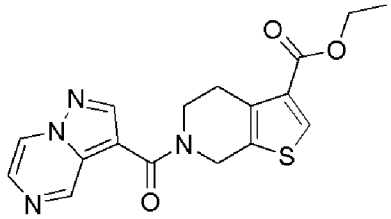
Пример 113; Получение соединения N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-

тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 113

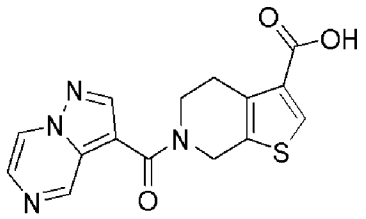
Стадия 1: Этил 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 93)



К суспензии промежуточного соединения 38 (125 мг, 0,505 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (99 мг, 0,605 ммоль) и TBTU (232 мг, 0,722 ммоль) в DCM (2 мл) и DMF (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли и органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.), затем насыщенным раствором NaCl(водн.) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния с использованием для элюирования DCM – метанольный раствор аммиака (2M; 20:1) / 0-100% с получением указанного в заголовке соединения (149 мг, 82%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=1,5, 4,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,32 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,02 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,23 - 3,18 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Стадия 2: 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 94)



Гидроксид натрия (49 мг, 1,23 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 93 (142 мг, 0,398 ммоль) в метиловом спирте (10 мл) и воде (0,5 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 64 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям 1 М водный раствор хлористого водорода (1,2 мл, 1,23 ммоль). Раствор концентрировали в вакууме, что приводило к осаждению бесцветного твердого вещества, которое отфильтровывали, промывали ацетоном (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 66%).

ЖХМС (ESI): Метод 15 t_R = 0,47 мин; m/z $[M+H]^+$ = 329,2

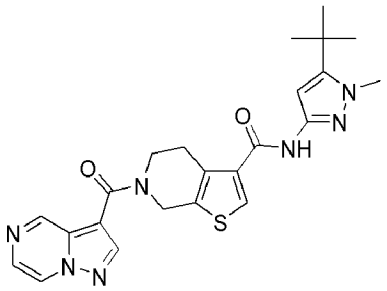
Стадия 3: N-(3-трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 113)

Получали из полученного ранее промежуточного соединения 94 (30 мг, 0,0914 ммоль) и 3-трет-бутилизоксазол-5-амина (19 мг, 0,137 ммоль) в соответствии с общей процедурой I. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ACN/H2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (4 мг, 9%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,92 мин; m/z $[M+H]^+$ = 451,2

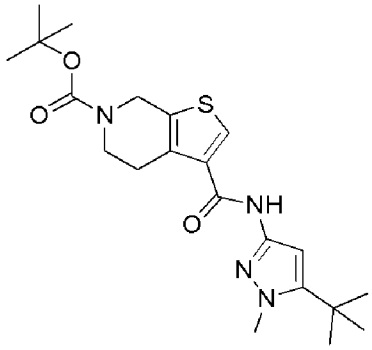
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,07 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,29 (с, 9H)

Пример 116; Получение соединения N-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 116

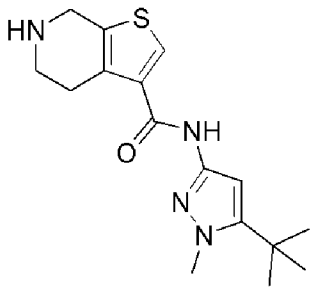
Стадия 1; трет-бутил 3-((5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 95)



К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (142 мг, 0,500 ммоль) и DMF (0,0019 мл, 0,0250 ммоль) в CPME (1 мл) при 20°C добавляли по каплям оксалилхлорид (0,050 мл, 0,600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с CPME, остаток суспендировали в ACN (1 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане, к смеси добавляли 5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-амин (77 мг, 0,500 ммоль) и пиридин (0,081 мл, 1,00 ммоль) в ACN (1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между водой и DCM. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом FCC на силикагеле (0-50% EtOAc в циклогексане) с получением целевого прдукта (186 мг, 0,444 ммоль, 89%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 2,95 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,26 (с, 9H).

Стадия 2; N-(5-трет-бутил-1-метил-пиразол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 96)



К раствору промежуточного соединения 95 (186 мг, 0,444 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли раствор 4N HCl в диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем смесь разбавляли эфиром и фильтровали с получением белого твердого вещества, которое промывали эфиром и сушили в вакууме в течение ночи с получением целевого продукта в виде дигидрохлоридной соли (144 мг, 0,368 ммоль, 83%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 9,73 - 9,69 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,40 - 3,40 (м, 2H), 3,13 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,29 (с, 9H).

Стадия 3; N-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 116)

Получали из пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,068 ммоль) и промежуточного соединения 96 (20 мг, 0,068 ммоль) в соответствии с общей процедурой I. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин) давала указанное в заголовке соединение (7 мг, 0,015 ммоль 26%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,91 мин, m/z [M+H]+ = 464,2.

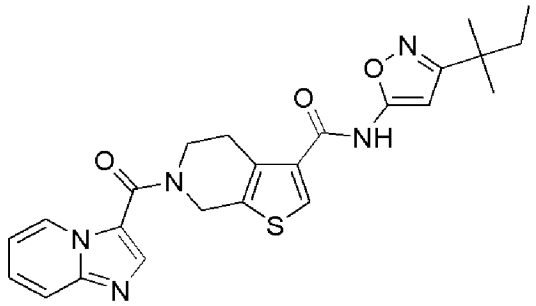
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 9,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,97 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,04 - 4,97 (м, 2H), 3,97 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,12 - 3,09 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем амидосочетания, как описано для Примера 116, стадия 1-3, с

использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного альдегида на стадии 3. Такая процедура может включать незначительные изменения. Модификация, включающая связующий агент, указана в следующей таблице.

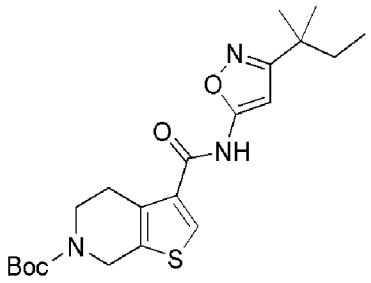
Пр. №	Структура	Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
145		Общая процедура N Промежуточное соединение 95: 69 мг, 0,175 ммоль Промежуточное соединение 113: 117 мг, 0,175 ммоль	41 мг (38%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,61 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=2,3, 9,8 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,96 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,07 - 3,07 (м, 6H), 2,50 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,36 (с, 9H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,74 мин, m/z $[M+H]^+$ = 561,5

Пример 119; Получение соединения 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 119

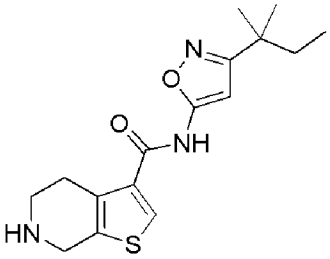
Стадия 1; трет-бутил 3-((3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 97)



К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,529 ммоль) и DMF (2 мкл, 0,0265 ммоль) в CPME (1 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (55 мкл, 0,635 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с CPME. Остаток суспендировали в ACN (2 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане, к смеси добавляли 3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-амин (82 мг, 0,529 ммоль) и пиридин (86 мкл, 1,06 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между DCM и водой. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением целевого продукта (14 мг, 0,033 ммоль; 6%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,61 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,55 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,88 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,52 (кв., J=7,5 Гц, 2H) 1,36 (с, 9H), 1,17 (с, 6H), 0,69 (т, J=7,5 Гц, 3H)

Стадия 2; N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 98)



К раствору промежуточного соединения 97 (14 мг, 0,0334 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4N в диоксане (1,0 мл, 0,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли эфиром и фильтровали с получением белого твердого вещества, промывали эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида с количественным выходом.

ЖХМС (ESI): Метод 16 t_R = 1,04 мин; m/z $[M+H]^+$ = 320,1

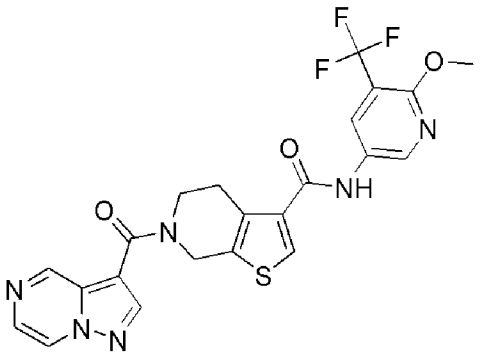
Стадия 3; 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 119)

Получали из имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (7 мг, 0,04 ммоль) и промежуточного соединения 98 (предположительно 0,0334 ммоль) в соответствии с общей процедурой N. Реакцию гасили водой и фильтровали, твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,027 ммоль; 81%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 4,52мин; m/z $[M+H]^+$ = 464,8.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,80 (с, 1H), 9,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 1H), 7,17 - 7,12 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,03 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,12 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,66 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 1,29 (с, 6H), 0,81 (т, J=7,5 Гц, 3H).

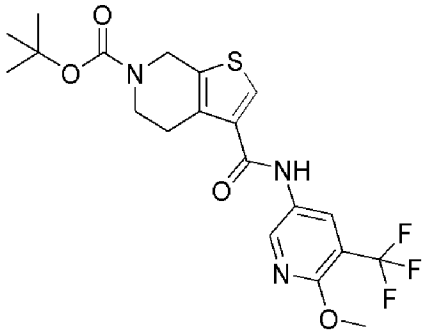
Пример 121; Получение соединения N-(6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 121

Стадия 1; трет-бутил 3-[[6-метокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-

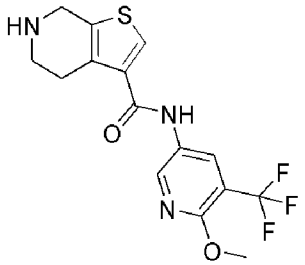
карбоксилат (Промежуточное соединение 99)



Промежуточное соединение 99 получали, исходя из 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (167 мг, 0,589 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 109, стадия 1. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, гасили водой и фильтровали с получением твердого вещества, которое промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,481 ммоль, 82%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (м, 1H), 8,29 (м, 1H), 7,71 - 7,64 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,67 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,99 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,80 (с, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2; N-[6-метокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 100)



К раствору промежуточного соединения 99 (220 мг, 0,481 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4N раствор хлористого водорода в диоксане (5,0 мл, 0,481 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли эфиром и фильтровали, полученное твердое вещество промывали эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (240 мг, 0,558 ммоль, 116%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,70 (с, 1H), 9,68 (с, 2H), 8,81 (д,

J=2,1 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 4,38 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,35 (м, 2H), 3,13 (т, J= 5,7 Гц, 2H).

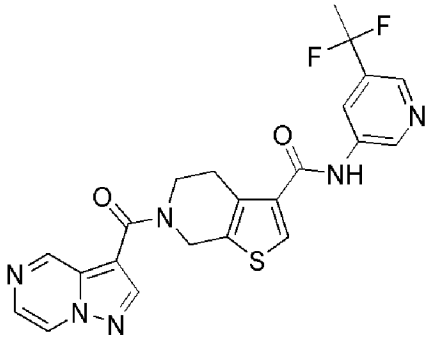
Стадия 3; N-[6-метокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 121)

К раствору промежуточного соединения 100 (50 мг, 0,116 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (19 мг, 0,116 ммоль) и 1-метилимидазола (0,074 мл, 0,930 ммоль) в ACN (5,00 мл) добавляли хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфат (49 мг, 0,174 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке методом препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 5-60% ACN/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения, (4,02 мг, 97%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 4,36 мин; m/z [M+H]+ = 503,2

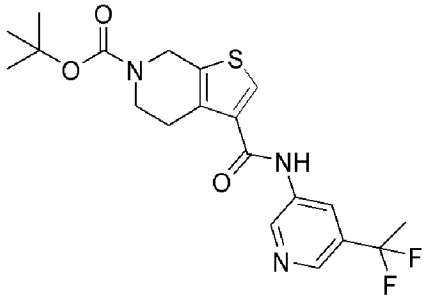
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,00 - 5,00 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,07 - 3,07 (м, 2H).

Пример 122; Получение соединения N-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 122

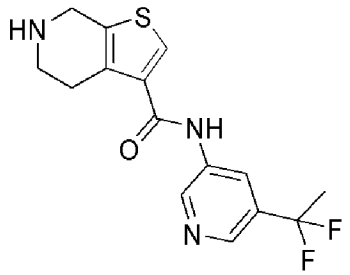
Стадия 1; трет-бутил 3-[[5-(1,1-дифторэтил)-3-пиридил]карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 101)



Промежуточное соединение 101 получали, исходя из 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (167 мг, 0,589 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 109, стадия 1. Полученный остаток растирали в порошок с водой и оставляли выстаиваться в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (182 мг, 0,430 ммоль, 73%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,71 - 3,65 (м, 2H), 3,00 (т J=5,4 Гц, 2H), 1,97 (т, J=18,2 Гц, 3H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2; N-[5-(1,1-дифторэтил)-3-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 102)



Промежуточное соединение 102 получали, исходя из промежуточного соединения 101 (182 мг, 0,430 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 121, стадия 2. Указанное в заголовке соединение получали в виде дигидрохлорида (151 мг, 0,381 ммоль, 89%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,91 (с, 1H), 9,65 (с, 2H), 9,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 4,40 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,48 - 3,34 (м, 2H), 3,17 - 3,10 (м, 2H), 2,06 (т, J=19,1 Гц, 3H).

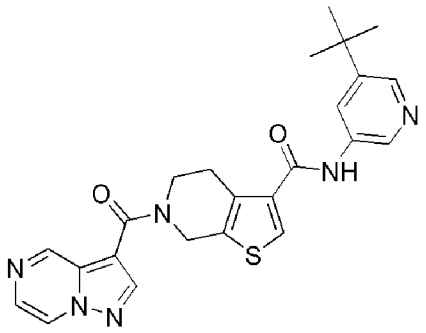
Стадия 3; N-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 122)

К раствору промежуточного соединения 102 (50 мг, 0,126 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (21 мг, 0,126 ммоль) и 1-метилимидазола (0,080 мл, 1,01 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфат (53 мг, 0,189 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем оставляли выстаиваться в течение ночи. Реакцию гасили водой и промывали при помощи DCM, объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке методом препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 20-80% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, 0,0160 ммоль, 13%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,94мин; m/z [M+H]+ = 516,5

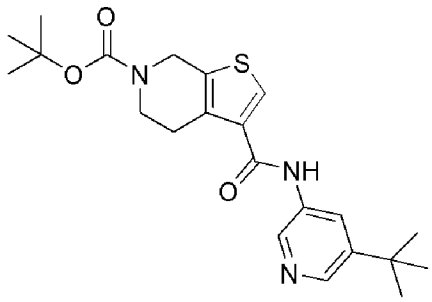
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,18 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,99 - 4,99 (м, 2H), 3,95 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,08 - 3,03 (м, 2H), 1,33 - 1,21 (м, 4H).

Пример 123; Получение соединения N-(5-(трет-бутил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 123

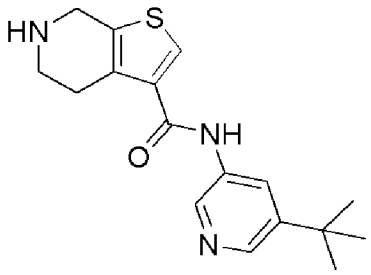
Стадия 1; трет-бутил 3-[(5-трет-бутил-3-пиридил)карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 103)



Промежуточное соединение 103 получали, исходя из 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (83 мг, 0,293 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 109, стадия 1. Получали указанное в заголовке соединение (56 мг, 0,135 ммоль, 46%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07-8,64 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,24 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,66 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,00 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 2; N-(5-трет-бутил-3-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 104)



Промежуточное соединение 104 получали, исходя из промежуточного соединения 103 (56 мг, 0,135 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 121, стадия 2. Целевой продукт получали в виде дигидрохлоридной соли (41 мг, 0,106 ммоль, 78%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 9,58 - 9,58 (м, 2H), 9,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,41 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,4 (м, 2H) (под пиком воды) , 3,14 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

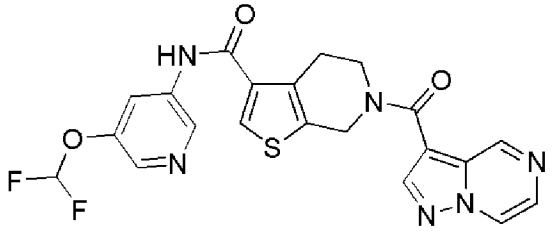
Стадия 3 - N-(5-трет-бутил-3-пиридил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 123)

К раствору промежуточного соединения 104 (41 мг, 0,106 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (17 мг, 0,106 ммоль) и 1-метилимидазола (0,067 мл, 0,845 ммоль, 8,00 экв.) в ACN (4,1 мл) добавляли хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфат (44 мг, 0,158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и оставляли выстаиваться в течение ночи. Реакцию гасили водой и смесь промывали DCM. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме с получением светло-коричневой смолы. Остаток подвергали очистке методом препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 20-80% MeOH/H2O (10 мМ NH4CO3), 20мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 0,0677 ммоль, 64%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,94мин; m/z [M+H]+ = 516,5

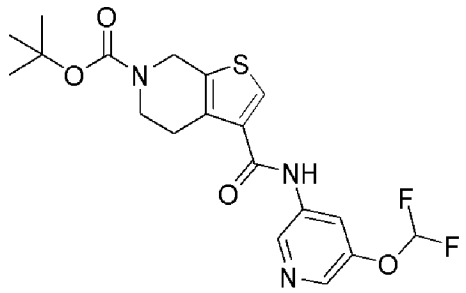
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,18 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,99 - 4,99 (м, 2H), 3,95 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,08 - 3,03 (м, 2H), 1,33 - 1,21 (м, 4H).

Пример 125; Получение соединения N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 125

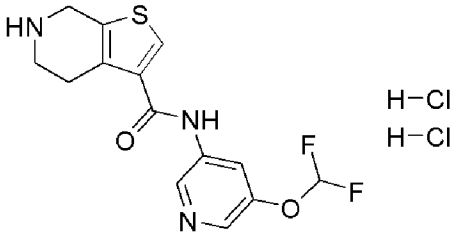
Стадия 1; трет-бутил 3-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 105)



Промежуточное соединение 105 получали, исходя из 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (167 мг, 0,589 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 109, стадия 1. Получали целевой продукт (179 мг, 0,421 ммоль, 71%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,49 (м, 1H), 8,24 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 6,79 - 6,39 (т, J=73,6 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,72 - 3,65 (м, 2H), 2,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2; N-[5-(дифторметокси)-3-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;дигидрохлорид (Промежуточное соединение 106)



Промежуточное соединение 106 получали, исходя из промежуточного соединения 105 (179 мг, 0,421 ммоль), следуя процедуре, описанной в Примере 121, стадия 2. Целевой продукт получали в виде дигидрохлоридной соли (146 мг, 0,367 ммоль, 87%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 10,90 (с, 1H), 9,70 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,27 (т, J=26,8Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), , 3,43 - 3,36 (м, 2H), 3,16 - 3,08 (м, 2H).

Стадия 3; N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 125)

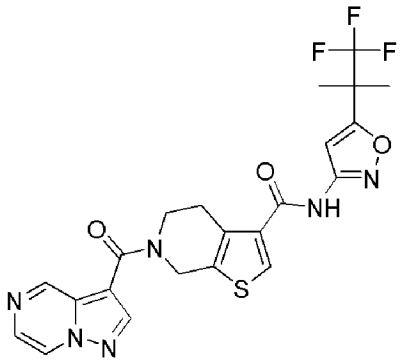
К раствору промежуточного соединения 106 (50 мг, 0,126 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 0,126 ммоль) и 1-метилимидазола (0,080 мл, 1,00 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли TCFH

(53 мг, 0,188 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, оставляли выстаиваться в течение ночи. Реакцию гасили водой и промывали при помощи DCM. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке методом препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 20-80% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 0,0238 ммоль, 19%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,94 мин; m/z [M+H]+ = 516,5

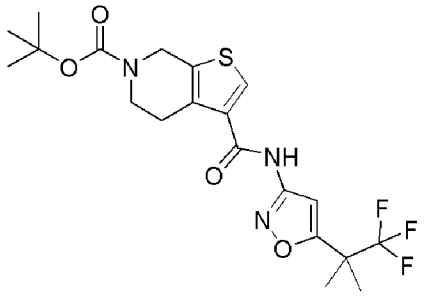
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,18 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,99 - 4,99 (м, 2H), 3,95 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,08 - 3,03 (м, 2H), 1,33 - 1,21 (м, 4H)

Пример 126; Получение соединения 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 126

Стадия 1; трет-бутил 3-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 107)

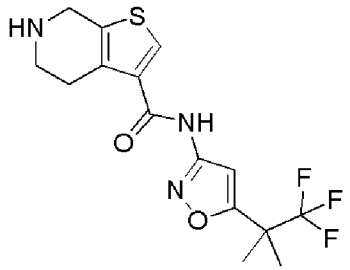


К раствору 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,882

ммоль) и DMF (0,0034 мл, 0,0441 ммоль) в CPME (2 мл) при 20°C добавляли по каплям оксалилхлорид (0,088 мл, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с CPME, остаток суспендировали в ACN (1 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. К смеси добавляли 5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)изоксазол-3-амин (171 мг, 0,882 ммоль) и пиридин (0,14 мл, 1,76 ммоль) в ACN (1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между DCM и водой. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (255 мг, 0,555 ммоль, 63%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,65 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,68 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,01 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2; N-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 108)



К раствору промежуточного соединения 107 (255 мг, 0,555 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли раствор 4N HCl в диоксане (3,0 m, 0,555 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение уикенда. Реакционную смесь затем разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали, полученное твердое вещество промывали эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде HCl соли (190 мг, 0,480 ммоль, 86%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,49 (с, 1H), 9,64 - 9,55 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,15 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,63 (с, 6H).

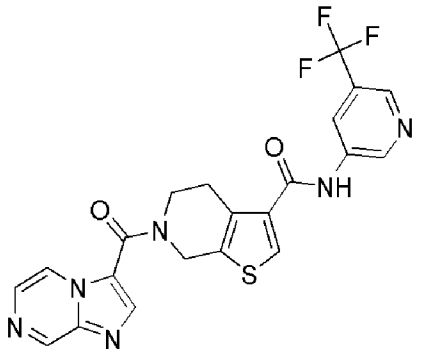
Стадия 3; 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)изоксазол-3-ил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 126)

К раствору промежуточного соединения 108 (50 мг, 0,126 ммоль), пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (21 мг, 0,126 ммоль) и 1-метилимидазола (0,081 мл, 1,01 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфат (53 мг, 0,189 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь затем гасили водным раствором NH_4Cl и фильтровали с получением твердого вещества, промывали водой и сушили в вакууме, твердое вещество промывали эфиром, фильтровали и сушили в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 0,0282 ммоль, 22%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 4,42мин, m/z [M+H]+ = 505,4

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 - 11,36 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,96 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,03 - 4,98 (с, 2H), 3,98 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,10 (с, 2H), 1,63 (с, 6H).

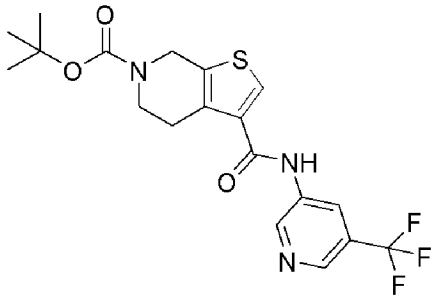
Пример 127; Получение соединения 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 127

Стадия 1; трет-бутил 3-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамоил]-

5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 109)

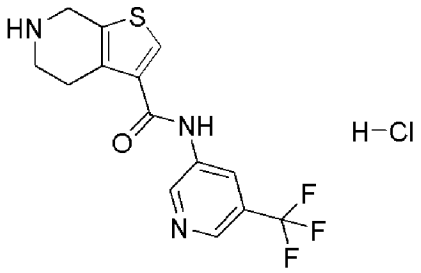


К раствору 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (1500 мг, 5,29 ммоль), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфата (3713 мг, 13,2 ммоль) и 1-метилимидазола (1,3 мл, 15,9 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли 5-(трифторметил)пиридин-3-амин (858 мг, 5,29 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в этилацетате и промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали методом FCC (80 г, 0-100% EtOAc в c-Hex, 10 колоночных объемов) с получением указанного в заголовке соединения (1866 мг, 4,37 ммоль, 82%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,67 - 7,63 (м, 1H), 4,62 - 4,57 (м, 2H), 3,69 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,02 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 2; N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид; гидрохлорид (Промежуточное соединение 110)



К раствору промежуточного соединения 109 (2612 мг, 6,11 ммоль) в 1,4-диоксане (16,80 мл) добавляли 4 M HCl (38 мл, 0,153 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и затем разбавляли в MeOH. Полученное твердое

вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (1819 мг; 5,00 ммоль, 82%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 10,85 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 9,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,76 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,66 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,45 - 3,41 (м, 2H), 3,17 (т, J=6,1 Гц, 2H).

Стадия 3; 6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 127)

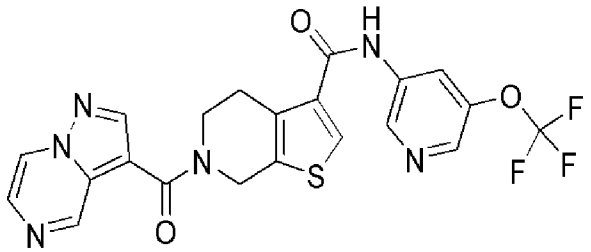
Имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,613 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (0,89 мл, 12,3 ммоль, 20,0 экв.) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в толуоле и снова концентрировали с получением промежуточного соединения ацилхлорида.

Имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонилхлорид (111 мг, 0,611 ммоль) и промежуточное соединение 110 (222 мг, 0,611 ммоль) растворяли в THF (10 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,23 мл, 1,34 ммоль) и 4-(Диметиламино)пиридина (3,7 мг, 0,0306 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, затем концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ACN/H2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (3,03 мг, 1,04%).

ЖХМС (ESI): Метод 6 t_R = 3,79 мин; m/z [M+H]+ = 473,2.

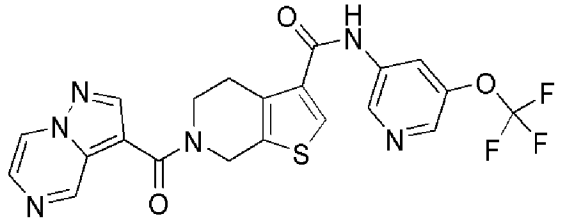
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 9,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,89 (дд, J=1,4, 4,8 Гц, 1H), 8,71 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,61 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 (д, J=4,6 Гц, 1H).

Пример 128; Получение соединения 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 128

Стадия 1; 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 128)

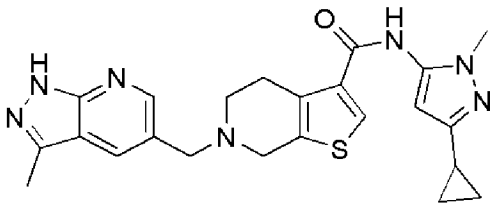


Смесь промежуточного соединения 93 (40 мг, 0,117 ммоль) и промежуточного соединения 86 (30 мг, 0,140 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до -30°C, затем добавляли раствор н-бутиллития (1,7 M в пентане, 0,247 мл, 0,420 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, давая нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили при помощи NH_4Cl (насыщ. водн.) и органические фазы экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Очистка промывкой полученного неочищенного остатка при помощи DCM давала указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 0,010 ммоль, 8,9%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 4,04 мин; m/z [M+H]+ = 489,3

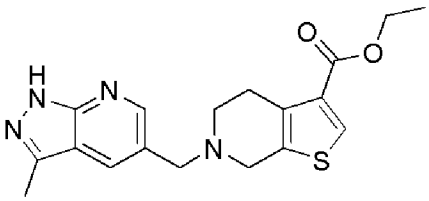
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,41 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,99 - 8,94 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,11 (с, 2H).

Пример 146; Получение N-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 146

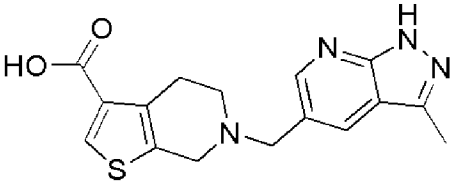
Стадия 1: этил 6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 133)



Следуя общей процедуре C, исходя из 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегида (450 мг, 2,79 ммоль) и промежуточного соединения 38 (692 мг, 2,79 ммоль), получали неочищенный продукт и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (529 мг, 1,48 ммоль, 53%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 13,15 (с, 1H), 8,46 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,13 - 8,10 (м, 2H), 4,22 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,89 - 2,85 (м, 2H), 2,78 - 2,74 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2: 6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 134)



К суспензии промежуточного соединения 133 (529 мг, 1,48 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли 5M NaOH(водн.) (0,89 мл, 4,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 2,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5-6 добавлением по каплям 1 M

HCl(водн.) и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде, фильтровали и твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (416 мг, 85%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 13,15 (шир.с, 1H), 12,52 (шир.с, 1H), 8,46 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,89 - 2,85 (м, 2H), 2,79 - 2,74 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).

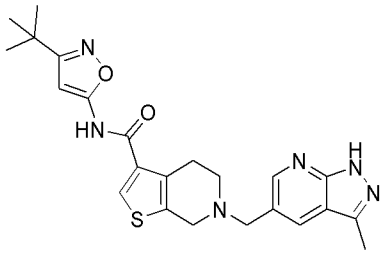
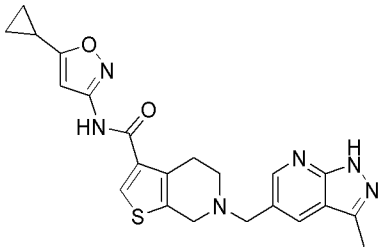
Стадия 3: *N*-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 146)

Получали из 5-циклопропил-2-метил-пиразол-3-амина (14 мг, 0,100 ммоль) и промежуточного соединения 134 (22 мг, 0,0670 ммоль) в соответствии с общей процедурой I, но без добавления DMAP или DIPEA. Неочищенный продукт очищали методом преп-ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ацетонитрил/вода (10 мМ NH_4HCO_3), 20мл/мин), с последующей лиофилизацией, с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 32%).

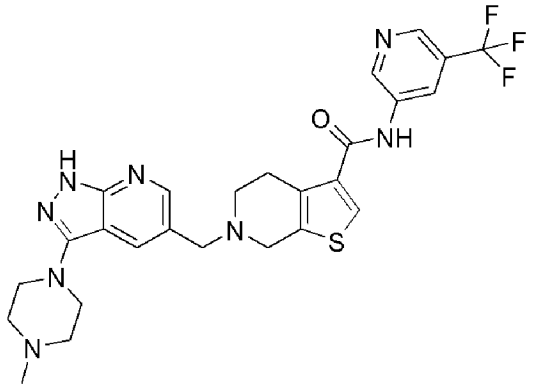
ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,58 мин; m/z [M+H]+ = 448,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,17 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,85 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,79 - 2,68 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,84 - 1,77 (м, 1H), 0,85 - 0,80 (м, 2H), 0,64 - 0,59 (м, 2H).

Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем амидосочетания, как описано для Примера 146, стадии 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного амина на стадии 3.

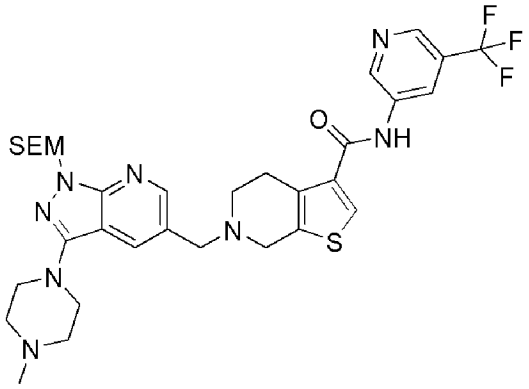
Пример №	Структура	Количество промежуточного соединения 134	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
147		30 мг	12 мг (27%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,17 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,90 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,80 - 2,75 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,29 - 1,28 (м, 9H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,08 мин; m/z [M+H]+ = 451,4
148		30 мг	8 мг (19%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,17 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,66 - 6,66 (м, 1H), 3,83 - 3,81 (м, 2H), 3,66 - 3,63 (м, 2H), 2,90 - 2,85 (м, 2H), 2,79 - 2,73 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,18 - 2,10 (м, 1H), 1,10 - 1,04 (м, 2H), 0,94 - 0,89 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,75 мин; m/z [M+H]+ = 435,5

Пример 149; Получение 6-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 149

Стадия 1; 6-[[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]метил]-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 135)



Получали из промежуточного соединения 126 (35 мг, 0,09 ммоль) и промежуточного соединения 90 (30 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с общей процедурой K. Остаток очищали методом FCC (0-50% [75:15:10 EtOAc:EtOH:7M NH_3/MeOH] в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (ESI) метод 16 t_R = 1,86 мин; m/z $[M-H]^-$= 685

Стадия 2; 6-[[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]метил]-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 149)

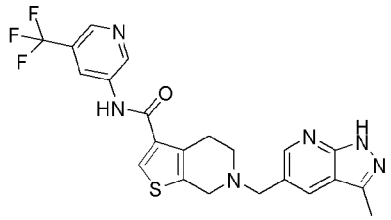
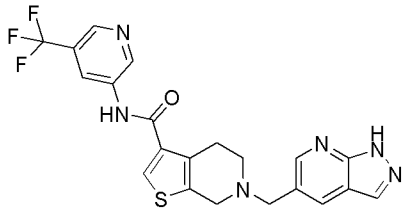
К смеси промежуточного соединения 135 (59 мг, 0,0859 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,020 мл, 0,258 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли еще одну порцию TFA (0,020 мл, 0,258 ммоль, 3,00 экв.) и смесь

перемешивали еще в течение 2ч. Смесь затем разбавляли водой, подщелачивали насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали при помощи EtOAc 2×. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка методом преп-ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин) давала указанное в заголовке соединение (3 мг, 6%).

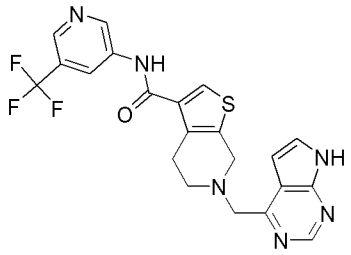
ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,36 мин; m/z $[M^+H]^+$= 557,4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 12,53 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,59 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,90 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,77 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).

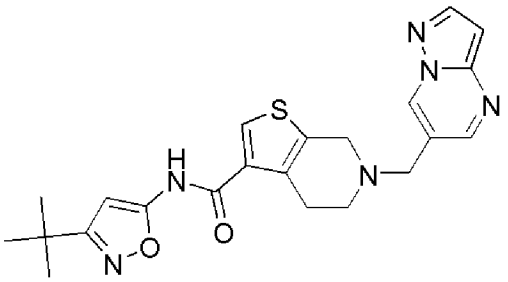
Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем восстановительного аминирования, как описано для Примера 149, стадия 1, с соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного альдегида.

Пример №	Структура	Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
150		Альдегид (20 мг, 0,124 ммоль): Промежуточное соединение 90 (43 мг,1,05 экв.)	32 мг (55%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 13,18 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,61 - 8,58 (м, 1H), 8,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,94 - 2,88 (м, 2H), 2,81 - 2,76 (м, 2H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,89 мин; m/z [M+H]+ = 473,4
151		Альдегид (18 мг, 0,122 ммоль): Промежуточное соединение 90 (42 мг, 1,05 экв.)	34 мг (60%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 13,62 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,61 - 8,58 (м, 1H), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,93 - 2,88 (м, 2H), 2,81 - 2,76 (м, 2H) ЖХМС (ESI): Метод 6 t_R = 4,01 мин; m/z [M+H]+ = 459,4

152		Альдегид (18 мг, 0,122 ммоль): Промежуточное соединение 90 (42 мг, 1,05 экв.)	38мг (66%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,61 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,08 (дд, J=0,7, 1,9 Гц, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 1H), 8,61 - 8,58 (м, 2H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,73 (дд, J=0,9, 2,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,95 - 2,91 (м, 2H), 2,85 - 2,79 (м, 2H) ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,94 мин; m/z [M+H]+ = 459,4
153		Альдегид (18 мг, 0,122 ммоль): Промежуточное соединение 90 (42 мг,1,05 экв.)	34 мг (59%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,59 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 1H), 8,59 - 8,57 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,90 - 2,86 (м, 2H), 2,82 - 2,76 (м, 2H) ЖХМС (ESI): Метод 6 t_R = 3,91 мин; m/z [M+H]+ = 459,5
154		Общая процедура K ($NaBH_3CN$ в качестве восстановителя) Промежуточное соединение 124 (30 мг, 0,2 ммоль): Промежуточное	8 мг (8%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,59 (с, 1H), 9,30 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,76 (дд, J=1,5, 4,7 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,59 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,90 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,90 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,79 (т, J=5,7 Гц, 2H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,86 мин; m/z [M+H]+ = 459,5

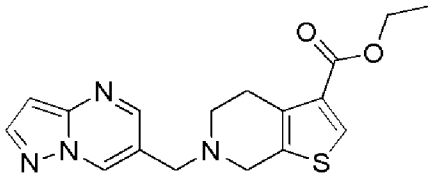
		соединение 90 (66 мг, 1,0 экв.)			
155		Альдегид (30 мг, 0,204 ммоль: Промежуточное соединение 90 (67 мг, 1,0 экв.)	24мг (26%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 12,09 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 2H), 8,59 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,51 (дд, J=2,4, 3,4 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=1,7, 3,3 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,92 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,85 (т, J=5,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,95 мин; m/z $[M^+H]^+$= 495,2

Пример 156; Получение соединения N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 156

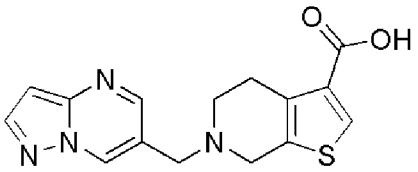
Стадия 1; Этил 6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 136)



Получали из пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбальдегида (82 мг, 0,555 ммоль) и промежуточного соединения 38 (125 мг, 0,505 ммоль) в соответствии с общей процедурой L. Очистка методом FCC (0 до 100% DCM/2M метанольный раствор аммиака в DCM 20:1) давала целевой продукт (123 мг, 71%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 - 8,65 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,71 (дд, J=0,9, 2,3 Гц, 1H), 4,30 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,78 - 3,73 (м, 4H), 3,06 - 3,01 (м, 2H), 2,88 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2; 6-(Пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 137)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 94, исходя из промежуточного соединения 136 (120 мг, 0,350 ммоль), получали целевой продукт (102 мг, 93%)

ЖХМС (ESI) Метод 15: t_R = 0,71 мин; m/z [M+H]+ = 315,2

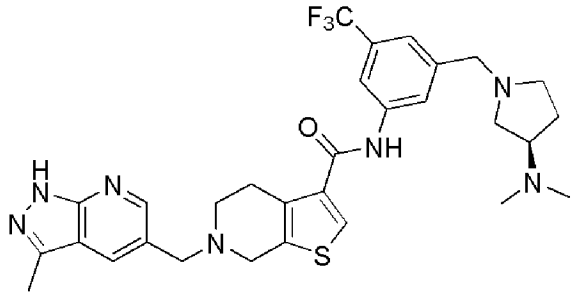
Стадия 3; N-(3-трет-бутил)изоксазол-5-ил) 6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 156)

Получали из промежуточного соединения 137 (30 мг, 0,095 ммоль) и 3-трет-бутилизоксазол-5-амина (20 мг, 0,143 ммоль) в соответствии с общей процедурой I. Очистка методом преп-ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ACN/H_2O (10 мМ NH_4CO_3) 20мл/мин) давала указанное в заголовке соединение (4 мг, 10%)

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 3,15 мин, m/z $[M+H]^+$= 437,2

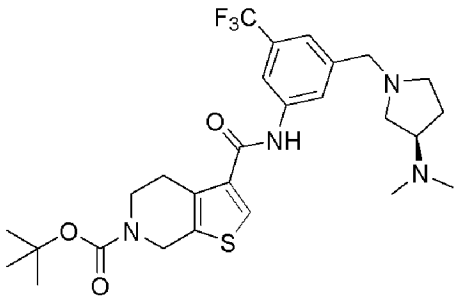
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,71 (с, 1H), 9,08 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=0,8, 2,3 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,92 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,28 (с, 9H).

Пример 157; Получение соединения (R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 157

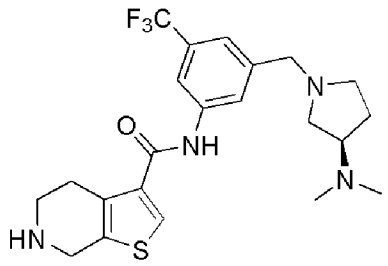
Стадия 1; трет-бутил (*R*)-3-((3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 138)



Получали, исходя из 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (350 мг, 1,24 ммоль) и промежуточного соединения 14 (355 мг, 1,24 ммоль), следуя процедуре получения Примера 47, стадия 1. Очистка методом FCC (0-10% 2M NH_3/MeOH в DCM) давала указанное в заголовке соединение (580 мг, 84%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 8,29 - 8,22 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,70 - 3,55 (м, 5H), 3,05 - 2,96 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 2,57 (дд, J=6,4, 11,5 Гц, 1H), 2,46 - 2,23 (м, 2H), 2,07 - 1,99 (м, 1H), 1,48 (с, 9H)

Стадия 2; (*R*)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 139)



К раствору промежуточного соединения 138 (576 мг, 1,04 ммоль) в безводном DCM (10,4 мл), при перемешивании на бане лед/вода в атмосфере аргона, добавляли по каплям TFA (1,6 мл, 20,8 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, концентрировали в вакууме и остаток растворяли в MeOH, наносили на MeOH прекондиционированный картридж 20 г Isolute SCX-II, промывали при помощи MeOH, затем разделяли при помощи 2M NH_3/MeOH. 2M NH_3/MeOH элюент концентрировали в вакууме и получали указанное в заголовке соединение (356 мг, 75%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 - 7,92 (м, 2H), 7,69 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,71 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,59 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,17 - 3,11 (м, 2H), 2,99 - 2,92 (м, 2H), 2,87 - 2,54 (м, 5H), 2,45 (дд, J=6,3, 8,5 Гц, 1H), 2,24 (с, 6H), 2,09 - 1,95 (м, 1H), 1,84 - 1,72 (м, 1H)

Стадия 3; (*R*)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

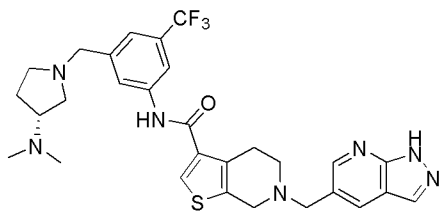
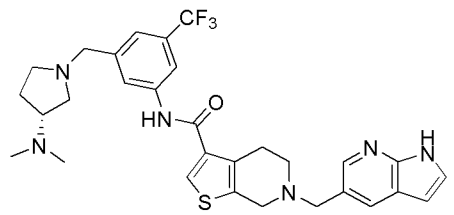
(Пример 157)

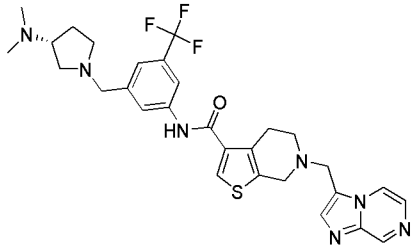
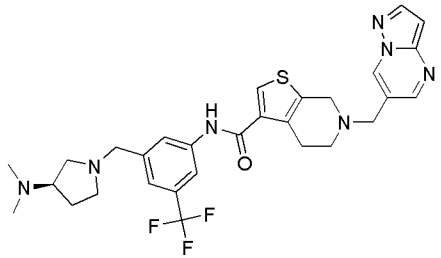
Получали из промежуточного соединения 139 (59 мг, 0,130 ммоль) и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегида (20 мг, 0,124 ммоль) в соответствии с общей процедурой J. Очистка методом преп-ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100%, метанол/вода (10 мМ NH_4HCO_3), 20 мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (34 мг, 45%).

ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,18 мин; m/z [M+H]+ = 598,4

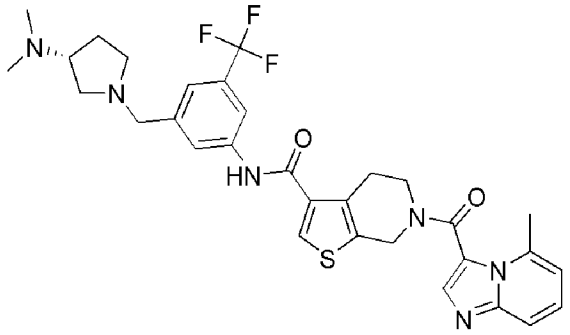
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,17 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 - 8,10 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,70 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,57 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,93 - 2,87 (м, 2H), 2,81 - 2,65 (м, 4H), 2,63 - 2,55 (м, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 1H), 2,31 (дд, J=5,7, 7,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,93 - 1,82 (м, 1H), 1,68 - 1,59 (м, 1H).

Соединения, представленные в следующей таблице, были получены путем восстановительного аминирования, как описано для Примера 157, стадия 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного альдегида на стадии 3.

Пример №	Структура	Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
158		Альдегид (18 мг, 0,122 ммоль): Промежуточное соединение 139: 58 мг (1,05 экв.)	37 мг (51%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,62 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 - 8,10 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,70 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,57 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,93 - 2,89 (м, 2H), 2,81 - 2,66 (м, 4H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 1H), 2,31 (дд, J=5,7, 7,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,92 - 1,82 (м, 1H), 1,68 - 1,58 (м, 1H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,09 мин; m/z [M+H]+ = 584,3
159		Альдегид (19 мг, 0,123 ммоль): Промежуточное соединение 139: 59 мг (1,05 экв.)	33 мг (45%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,61 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 - 8,10 (м, 2H), 7,95 - 7,92 (м, 2H), 7,47 (дд, J=2,6, 3,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,44 (дд, J=1,8, 3,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,70 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,57 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,92 - 2,86 (м, 2H), 2,79 - 2,66 (м, 4H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,50 - 2,43 (м, 1H), 2,31 (дд, J=5,6, 7,7 Гц, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,92 - 1,82 (м, 1H), 1,68 - 1,58 (м, 1H) ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,25 мин; m/z $[M+H]^+$ = 583,3

160		Альдегид (18 мг, 0,122 ммоль): Промежуточное соединение 139: 58 мг (1,05 экв.)	38 мг (53%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,31 (с, 1H), 9,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=1,6, 4,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,12 - 8,09 (м, 1H), 7,94 - 7,92 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,73 - 3,67 (м, 3H), 3,56 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,89 - 2,85 (м, 2H), 2,82 - 2,77 (м, 2H), 2,75 - 2,66 (м, 2H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 1H), 2,31 (дд, J=5,7, 7,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,92 - 1,82 (м, 1H), 1,67 - 1,58 (м, 1H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,16 мин; m/z $[M+H]^+$ = 584,4
161		Альдегид (18 мг, 0,122 ммоль): Промежуточное соединение 139: 58 мг (1,05 экв.)	34 мг (47%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,33 (с, 1H), 9,08 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,73 (дд, J=0,9, 2,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,74 - 3,68 (м, 3H), 3,57 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,93 - 2,88 (м, 2H), 2,85 - 2,80 (м, 2H), 2,75 - 2,66 (м, 2H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,31 (дд, J=5,6, 7,7 Гц, 1H), 2,09 (с, 6H), 1,93 - 1,82 (м, 1H), 1,69 - 1,59 (м, 1H) ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,19 мин; m/z $[M+H]^+$ = 584,4

Пример 162; Получение (*R*)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(5-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



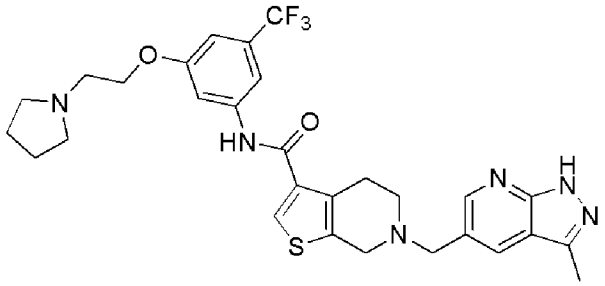
Пример 162

Стадия 1; (*R*)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(5-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 162)

Получали из промежуточного соединения 139 (40 мг, 0,0884 ммоль) и литий 5-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилата (16 мг, 0,0884 ммоль) в соответствии с общей процедурой H. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100%, MeOH/вода (10 мМ NH_4HCO_3), 20 мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (22 мг, 39%). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,55 мин; m/z $[M+H]^+$ = 611,3.

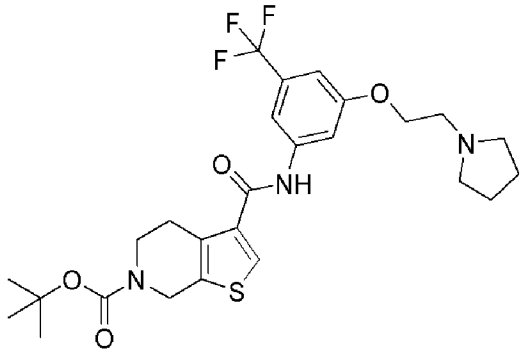
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,40 (с, 1H), 8.-7 - 8,21 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7.-6 - 7,93 (м, 2H), 7.-4 - 7,60 (м, 1H), 7,39 (дд, J=6,9, 8,9 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,71 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,58 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,04 (с, 2H), 2.-4 - 2,69 (м, 2H), 2.-5 - 2,58 (м, 1H), 2.-9 - 2,43 (м, 1H), 2,32 (дд, J=5,6, 7,5 Гц, 1H), 2,09 (с, 6H), 1.-0 - 1,83 (м, 1H), 1.-8 - 1,59 (м, 1H).

Пример 163; Получение соединения 6-[(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил]-N-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)-5-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 163

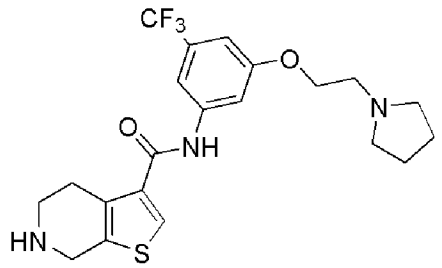
Стадия 1; трет-бутил 3-[[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)-5-(трифторметил)фенил]карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 140)



Получали из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (190 мг, 0,671 ммоль) и промежуточного соединения 18 (193 мг, 0,704 ммоль) в соответствии с общей процедурой M. Остаток очищали методом FCC (0-100% EtOAc в циклогексане, затем 0-20% 7N NH_3 в EtOAc). Остаток растворяли в MeOH и загружали на SCX картридж, который промывали MeOH. Соединение выделяли с использованием 7N NH_3 в MeOH. Раствор концентрировали при пониженном давлении.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,16 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 2H), 3,71 - 3,64 (м, 2H), 3,02 - 2,96 (м, 2H), 2,95 - 2,88 (м, 2H), 2,80 (с, 9H), 2,66 - 2,61 (м, 4H), 1,84 - 1,78 (м, 4H)

Стадия 2; N-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)-5-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 141)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 139, исходя из промежуточного соединения 140 (60 мг, 0,111 ммоль), получали целевой продукт (44 мг, выход 90%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,16 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,13 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,94 - 2,90 (м, 4H), 2,66 - 2,61 (м, 4H), 1,84 - 1,80 (м, 4H)

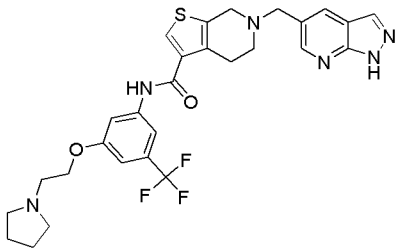
Стадия 3; 6-[(3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил]-N-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)-5-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 163)

Получали из промежуточного соединения 141 (40 мг, 0,0910 ммоль) и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегида (15 мг, 0,0910 ммоль) в соответствии с общей процедурой J. Очистка обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (15 мг, 28%).

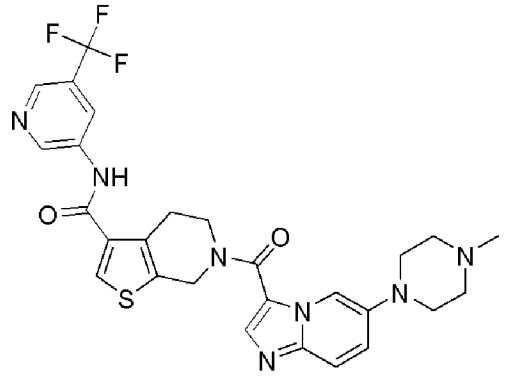
ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,64 мин, m/z $[M+H]^+$ = 585,2

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,17 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,14 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,91 - 2,87 (2H, m), 2,84 - 2,77 (4H, m) 1,72 - 1,68 (м, 4H).

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем восстановительного аминирования, как описано для Примера 163, стадия 1-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного или предварительно синтезированного альдегида на стадии 3.

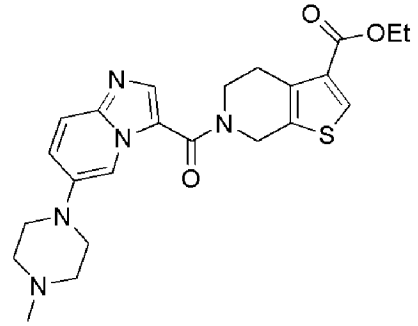
Пример №	Структура	Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
164		Альдегид, промежуточное соединение 18 (16 мг, 0,108 ммоль): Промежуточное соединение 141 45 мг (1,0 экв.)	21 мг (34%)	Преп-ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,30 (шир.с, 1H), 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,16 - 4,10 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,90 - 2,75 (м, 6H), 1,72 - 1,67 (м, 4H). ЖХМС (ESI): Метод 7 t_R = 2,65 мин, m/z $[M+H]^+$ = 571,2

Пример 165; Получение 6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 165

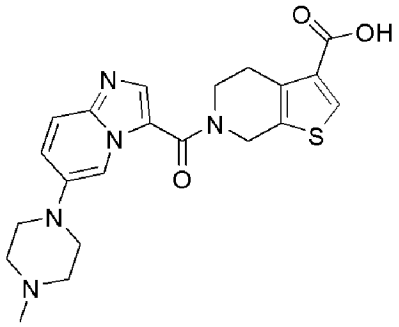
Стадия 1; этил 6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил]-5,7-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 142)



Получали из промежуточного соединения 38 (405 мг, 1,6 ммоль) и промежуточного соединения 113 (851 мг, 1,6 ммоль) в соответствии с общей процедурой M. Остаток очищали методом FCC (0-100% EtOAc в циклогексане, затем 0-100% MeOH в EtOAc) с получением целевого продукта (330 мг, 45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,32 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,09 (м, 2H), 3,24 - 3,14 (м, 6H), 2,61 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2; 6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил]-5,7-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 143)



Следуя процедуре, описанной для Примера 140, стадия 2, исходя из промежуточного соединения 142 (330 мг, 0,728 ммоль), получали неочищенное вещество, промывали при помощи MeOH, объединенные органические фазы упаривали с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 100%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d4*) δ 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,60 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=2,3, 9,6 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,07 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,19 (т, 5,4 Гц, 2H), 3,07 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,68 (с, 3H).-

Стадия 3; 6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонил]-*N*-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,7-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксамид (Пример 165)

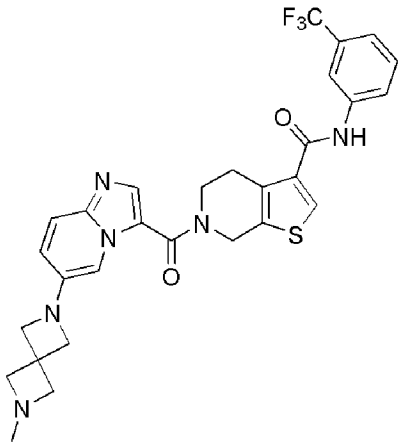
Получали из 5-(трифторметил)пиридин-3-амина (19 мг, 0,118 ммоль) и промежуточного соединения 143 (предположительно чистота 50%, 100 мг, 0,118 ммоль) в соответствии с общей процедурой N. Очистка остатка препаративной ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (13 мг, выход 19%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,70 мин; m/z $[M^+H]^+$= 570,4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,66 (с, 1H), 9,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=2,3, 9,8 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,08 (м, 6H), 2,51 (м, 4H-под пиком DMSO), 2,24 (с, 3H).

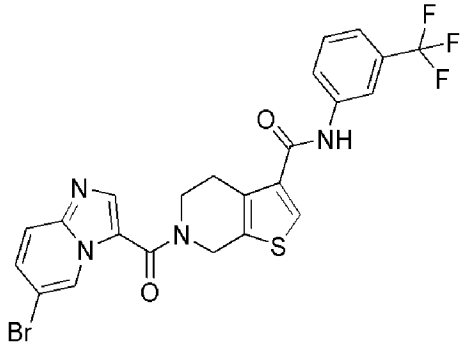
Пример 166; Получение 6-(6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-

с]пиридин-3-карбоксамида



Пример 166

Стадия 1; 6-[(2-аминопиримидин-5-ил)метил]-N-(5-изобутил-2-метил-пиразол-3-ил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 144)



Получали из 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (406 мг, 1,68 ммоль) и промежуточного соединения 64 (550 мг, 0,40 ммоль) в соответствии с общей процедурой H. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NH_4Cl и фильтровали с получением твердого вещества, которое сушили в вакууме. Твердое вещество промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (533 мг, 57%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,46 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,61 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,06 - 3,99 (м, 2H), 3,16 - 3,10 (м, 2H)

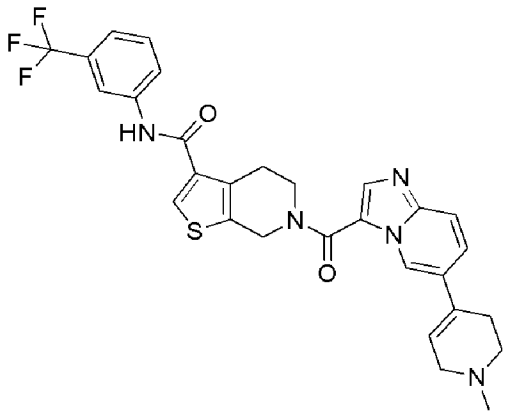
Стадия 2; 6-(6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Пример 166)

Промежуточное соединение 144 (35 мг, 0,0637 ммоль) и катализатор Pd-PEPPSI(TM)-IPent (5,1 мг, 6,37 μмоль) загружали в продутый азотом сосуд для микроволновой обработки. Добавляли THF (2,0 мл) и раствор дегазировали при добавлении 2М трет-бутоксида натрия (0,37 мл, 0,733 ммоль) и 2-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан дигидрохлорида (117 мг, 0,63 ммоль), реакционную смесь затем нагревали в микроволновом устройстве при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Luna Phenyl-Hexyl 21,2×150мм, 10 мкм 20-80% MeOH/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин). Выделенное вещество растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и органические фазы концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 6%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,12 мин; m/z $[M^+H]^+$= 581,2.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,42 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 - 7,98 (м, 2H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,3, 9,5 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,98 (дд, J=5,5, 5,5 Гц, 2H), 3,89 (с, 4H), 3,28 (с, 4H), 3,08 - 3,06 (м, 2H), 2,20 (с, 3H).

Пример 167; Получение 6-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 167

Стадия 1; 6-[6-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-

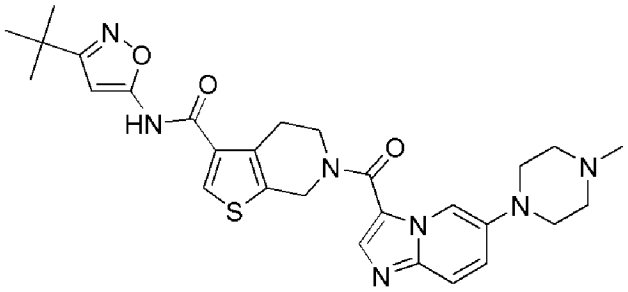
карбоксамид (Пример 167)

К раствору промежуточного соединения 144 (150 мг, 0,273 ммоль) в DMF (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли пинаколовый эфир 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (79 мг, 0,355 ммоль), K_2CO_3 (45 мг, 0,328 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (3,4 мг, 4,10 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C под потоком азота в течение 4 ч. К смеси добавляли воду с последующим экстрагированием при помощи DCM. Органическую фазу отделяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом FCC (0-20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 49%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,29 мин; m/z $[M^+H]^+$= 566,3.

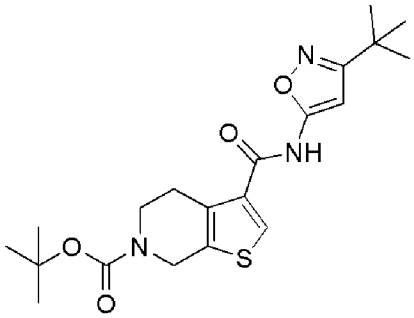
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,42 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 - 7,70 (м, 2H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,34 (т, J=3,6 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,10 - 3,04 (м, 4H), 2,60 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H).

Пример 168; N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид



Пример 168

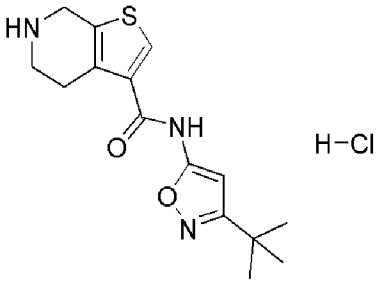
Стадия 1; трет-бутил 3-[(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 145)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 95, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (142 мг, 0,500 ммоль) и 3-амино-5-трет-бутилизоксазола (70 мг, 0,500 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (164 мг, 0,404 ммоль, 81%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 10,84 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 4,67 - 4,62 (м, 2Н), 3,68 (т, J=4,9 Гц, 2Н), 3,03 (т, J=5,8 Гц, 2Н), 1,42 (с, 9Н), 1,37 (с, 9Н).

Стадия 2; N-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 146)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 145 (100 мг, 0,247 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (56 мг, 0,162 ммоль, 66%)

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 11,93 (с, 1Н), 9,65 - 9,60 (м, 2Н), 8,52 (с, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 4,47 - 4,38 (м, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 3,20 - 3,12 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3: N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид Пример 168

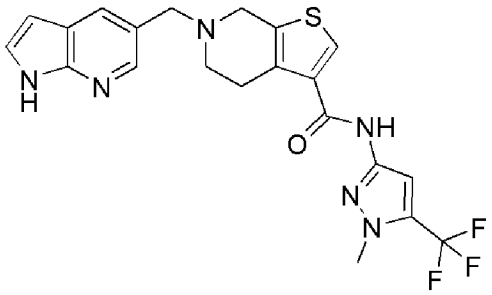
Получали из промежуточного соединения 113 (107 мг, 0,161

ммоль) и промежуточного соединения 146 (55 мг, 0,161 ммоль) в соответствии с процедурой Примера 122, стадия 3. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 5-60% ACN/H_2O (0,1% FA), 20мл/мин, комн.темп.) и на SCX картридже, используя для элюирования 1N NH_3 в метаноле, с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 10%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,88 мин; m/z $[M^+H]^+$= 548,5.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 11,78 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=2,3, 9,8 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,98 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,09 - 3,08 (м, 6H), 2,57 - 2,55 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

Пример 169; Получение 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 169

Стадия 1: 6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 169)

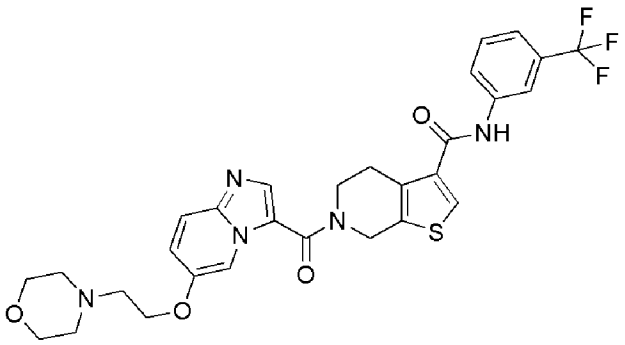
Следуя процедуре, описанной для Примера 1, стадия 3, исходя из 1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-амина (145 мг, 0,879 ммоль) и промежуточного соединения 54 (100 мг, 0,293 ммоль), получали целевой продукт (44мг, 0,095 ммоль, 11%).

ЖХ-МС (ESI) метод 1: t_R = 0,88 мин; m/z $[M^+H]^+$= 461,1.

^{1}H ЯМР (ACN-*d3*, 400 МГц) δ 9,60 (шир.с, 1H), 8,97 (шир.с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,36 (шир.с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,46 (шир.с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,91 (шир.т, 2H, J=5,6 Гц), 2,79 (т, 2H, J=5,8 Гц)

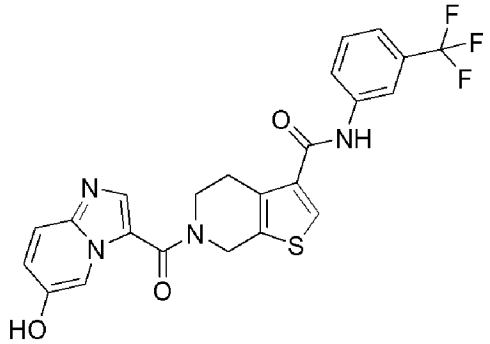
Пример 170; Получение 6-(6-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-

тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 170

Стадия 1; 6-(6-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 147)



Следуя процедуре, описанной для Примера 90, исходя из 6-гидроксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,617 ммоль) и промежуточного соединения 64 (202 мг, 0,617 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (169 мг, 0,347 ммоль, 56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,41 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 2H), 8,00 - 7,96 (м, 2H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,4, 9,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,09 - 3,06 (м, 2H).

Стадия 2; 6-(6-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 170)

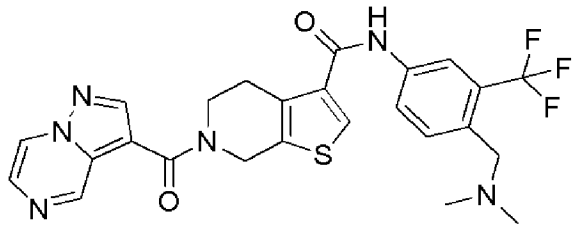
К раствору промежуточного соединения 147 (109 мг, 0,224 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли K_2CO_3 (77 мг, 0,560 ммоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолин гидрохлорид (46 мг, 0,246 ммоль) и смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную

смесь разбавляли в EtOAc и промывали водой, водой:насыщенным солевым раствором 1:1, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом преп-ВЭЖХ (Xbridge Phenyl 19×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 14%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,22 мин; m/z $[M^+H]^+$= 600,5.

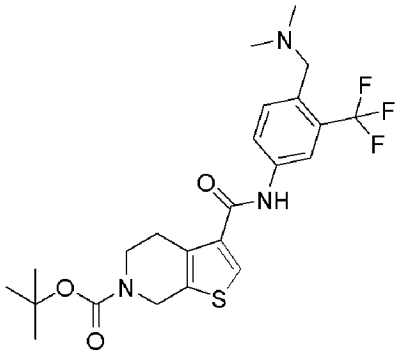
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,42 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=2,4, 9,7 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,12 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,59 (т, J=4,6 Гц, 3H), 3,08 (с, 2H), 2,74 (т, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 171; Получение N-(4-((диметиламино)метил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 171

Стадия 1; трет-бутил 3-[[4-[(диметиламино)метил]-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 148)

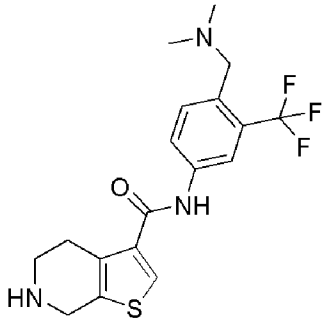


Получали из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (96 мг, 0,339 ммоль) и промежуточного соединения 27 (74 мг, 0,339 ммоль) в соответствии

с общей процедурой N. Неочищенный остаток очищали методом FCC (0-6% 2M NH3/MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения(121 мг, 0,250 ммоль 73%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,33 (с, 1H), 8,15 - 8,13 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,60 - 3,55 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,88 - 2,82 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,43 (с, 9H)

Стадия 2; N-[4-[(диметиламино)метил]-3-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 149)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 139, исходя из промежуточного соединения 148 (121 мг, 0,250 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (78 мг, 81%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,28 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (дд, J=1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,92 - 2,87 (м, 2H), 2,77 - 2,71 (м, 2H), 2,17 (с, 6H)

Стадия 3; N-(4-((диметиламино)метил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 171)

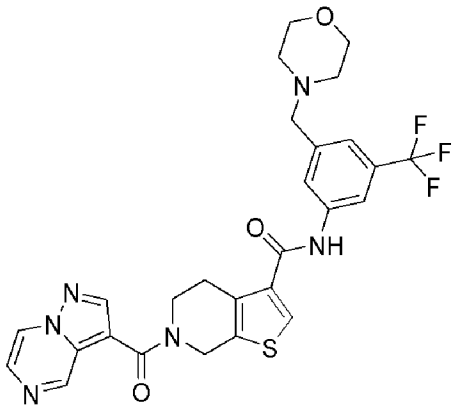
Следуя процедуре, описанной для Примера 125, стадия 3, исходя из пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (12 мг, 0,0756 ммоль) и промежуточного соединения 149 (29 мг, 0,0756 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (11 мг, 27%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 4,41 мин; m/z $[M^+H]^+$= 529,2

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,38 - 10,36 (м, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 - 8,10 (м, 3H), 7,99 (дд, J=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,72 - 7,68 (м,

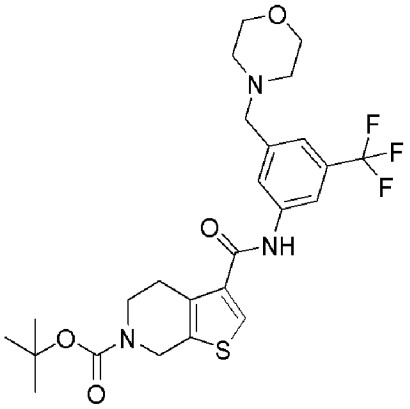
1H), 4,99 (с, 2H), 3,95 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,19 (с, 6H).

Пример 172; Получение N-(3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 172

Стадия 1; трет-бутил 3-[[3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил]карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 150)

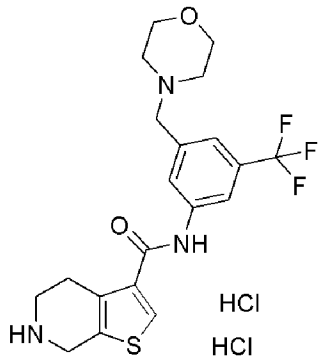


Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 89, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (327 мг, 1,15 ммоль) и промежуточного соединения 12 (300 мг, 1,15 ммоль), получали целевой продукт (370 мг, 58%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7,85 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,74 - 3,64 (м, 6H), 3,53 (с, 2H), 3,00 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,46 (т, J=4,4 Гц, 4H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 2; N-[3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид дигидрохлорид

(Промежуточное соединение 151)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 90, исходя из промежуточного соединения 150 (350 мг, 0,666 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (314 мг, 94,6%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 11,51 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 9,81 - 9,73 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 4,52 - 4,40 (м, 4H), 4,00 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,86 (т, J=11,6 Гц, 2H), 3,45 - 3,37 (м, 2H), 3,31 (д, J=12,1 Гц, 2H), 3,18 (т, J=5,4 Гц, 4H).

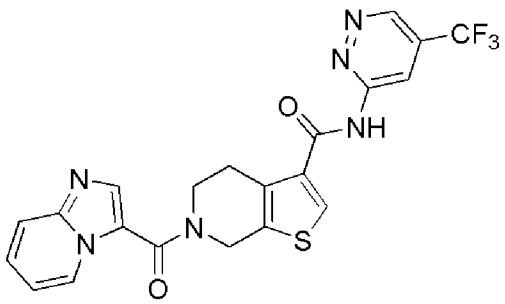
Стадия 3; N-[3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил]-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 172)

Получали из пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (49 мг, 0,301 ммоль) и промежуточного соединения 151 (150 мг, 0,301 ммоль), следуя процедуре M. Указанное в заголовке соединение получали путем растирания в порошок с Et_2O (90 мг, 49%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,05 мин; m/z $[M^+H]^+$= 571,2

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,44 (с, 1H), 9,41 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,97 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,04 - 5,01 (м, 2H), 3,99 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 2H), 3,62 (д, J=20,2 Гц, 6H), 3,11 (с, 2H), 2,46 (с, 4H).

Пример 173; Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 173

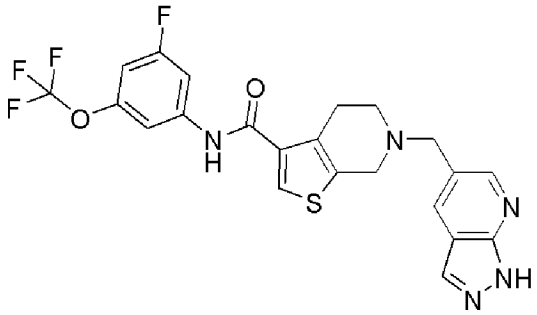
Стадия 1; 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 173)

К перемешиваемой суспензии 5-(трифторметил)пиридазин-3-амина (33 мг, 0,202 ммоль) в THF (0,5 мл) при -78°C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M раствор в THF, 0,32 мл, 0,318 ммоль) по каплям в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем добавляли по каплям суспензию 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбонилхлорида, полученного исходя из промежуточного соединения 40 (кислотная форма) в соответствии с процедурой H, (50 мг, 0,145 ммоль) в DCM (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl(водн.) и водную фазу экстрагировали при помощи DCM. Органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Очистка методом преп-ВЭЖХ (Luna Phenyl-Hexyl 21,2×150мм, 10 мкм 40-100% MeOH/вода (0,1% FA) 20 мл/мин, комн.темп.) давала указанное в заголовке соединение (6 мг, 8%)

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,37 мин; m/z $[M^+H]^+$= 473,2

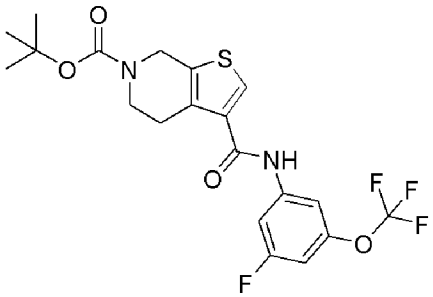
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,72 (с, 1H), 9,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (тд, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 8,62 (дд, J=0,8, 2,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,66 (тд, J=1,1, 9,0 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 7,03 (дт, J=1,2, 6,9 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,94 - 3,89 (м, 2H), 3,07 - 3,02 (м, 2H)

Пример 174; Получение 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



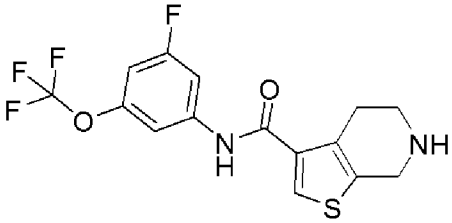
Пример 174

Стадия 1; трет-бутил 3-((3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 152)



Следуя процедуре, описанной для Примера 1, стадия 4, исходя из 6-(трет-бутил) 3-этил 4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилата (271 мг, 0,871 ммоль) и N-3-фтор-5-(трифторметокси)анилина (600 мг, 2,61 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (153 мг, 0,332 ммоль, 38%).

Стадия 2; N-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 153)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 139, исходя из промежуточного соединения 152 (303 мг, 0,658 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 0,222 ммоль, 34%).

Стадия 3; 6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-

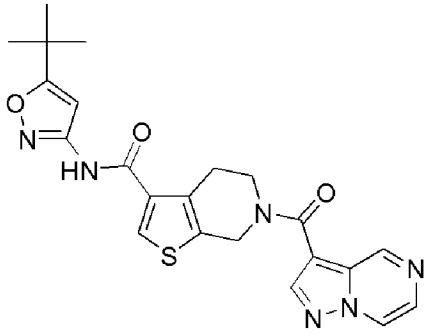
фтор-5-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Пример 174)

Следуя процедуре К, исходя из 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбальдегида (36 мг, 0,244 ммоль) и промежуточного соединения 153 (80 мг, 0,222 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (15 мг, 0,031 ммоль, 14%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 5,16 мин; m/z (M+1) = 492,3

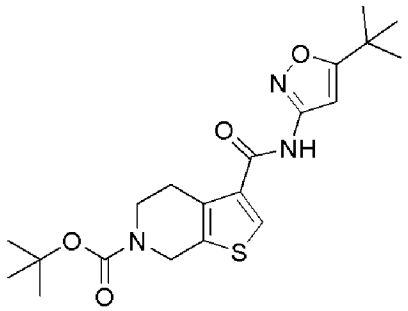
^{1}Н ЯМР (ACN-d3, 400 МГц) δ 11,47 (шир.с, 1Н), 8,79 (шир.с, 1Н), 8,54 (д, 1Н, J=2,0 Гц), 8,12 (д, 1Н, J=2,0 Гц), 8,04 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,5-7,6 (м, 2Н), 6,84 (шир.д, 1Н, J=8,6 Гц), 3,84 (с, 2Н), 3,69 (с, 2Н), 2,93 (шир.т, 2Н, J=5,8 Гц), 2,81 (т, 2Н, J=5,8 Гц)

Пример 175; Получение N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамида



Пример 175

Стадия 1; трет-бутил 3-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(5Н)-карбоксилат (Промежуточное соединение 154)

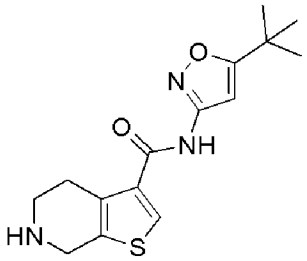


Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 95, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (142 мг, 0,500 ммоль) и 3-амино-5-трет-бутилизоксазола (70 мг, 0,500 ммоль), получали указанное

в заголовке соединение (164 мг, 0,404 ммоль, 81%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 10,84 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,67 - 4,62 (м, 2H), 3,68 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,03 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 2; N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 155)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 154 (164 мг, 0,404 ммоль, 1,00 экв.), получали указанный в заголовке продукт.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 11,32 (с, 1H), 9,65 - 9,56 (м, 2H), 8,49 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,39 (м, 2H-под пиком воды), 3,15 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 3; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 175)

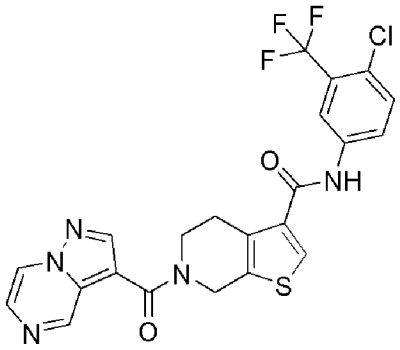
Получали из промежуточного соединения 155 (52 мг, 0,152 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,152 ммоль) в соответствии с процедурой N. Очистка путем промывки при помощи DMSO, затем водой и сушки с последующей промывкой при помощи DCM давала указанное в заголовке соединение (28,39 мг, 40,26%).

ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,20 мин; m/z $[M^+H]^+$= 451,4

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,22 - 11,19 (с, 1H), 9,41 - 9,39 (д, J=1,46Гц, 1H), 8,97 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,02 - 5,00 (с, 2H), 4,01 - 3,95 (т, J=5,7Гц, 2H), 3,10 (с, 2H), 1,37 (с, 9H).

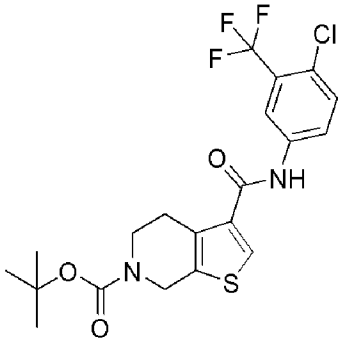
Пример 176; Получение соединения N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-

4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 176

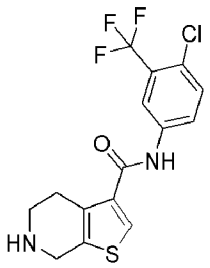
Стадия 1: трет-бутил 3-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 156)



Следуя процедуре, описанной для Примера 47, стадия 1, исходя из 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,706 ммоль) и 4-хлор-3-(трифторметил)анилина (138 мг, 0,706 ммоль), получали неочищенный остаток, который очищали методом FCC (0-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (231 мг, 0,501 ммоль, 71%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,49 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04 (дд, J=2,3, 8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,59 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,86 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2: N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 157)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 96, исходя из промежуточного соединения 156 (230 мг, 0,499 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 0,454 ммоль, 91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,48 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,98 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,81 (т, J=5,6 Гц, 2H).

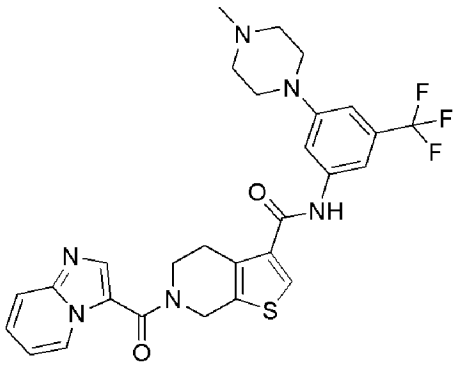
Стадия 3: N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 176)

Следуя процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (81 мг, 0,499 ммоль) и промежуточного соединения 157 (180 мг, 0,499 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (4,39 мг, 1,64%).

ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,78 мин; m/z $[M^+H]^+$= 506,2

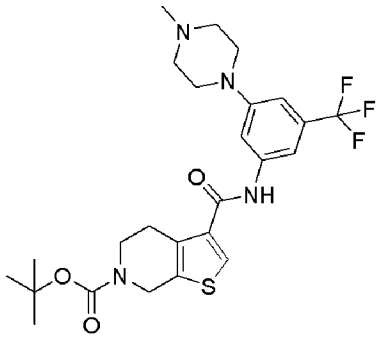
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,51 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,95 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,06 (с, 2H).

Пример 177; Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено [2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 177

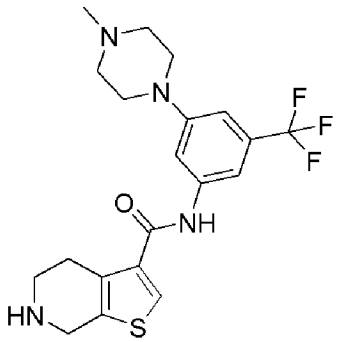
Стадия 1: трет-бутил 3-[[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]карбамоил]-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 158)



Следуя процедуре, описанной для Примера 109, стадия 1, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,06 ммоль) и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (275 мг, 1,06 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (516 мг, 0,984 ммоль, 93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,18 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,61 - 7,56 (м, 2Н), 6,94 (с, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 3,66 - 3,57 (т, 2Н), 3,21 (т, J=4,9 Гц, 4Н), 2,86 (т, J=5,7 Гц, 2Н), 2,47 (т, J=5,0 Гц, 4Н), 2,24 (с, 3Н), 1,44 (с, 9Н).

Стадия 2: N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 159)



Следовали процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 158 (515 мг, 0,982 ммоль), полученный остаток разбавляли в MeOH, пропускали через SCX картридж (5 г, элюировали 1N NH_3/MeOH) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 1,01 ммоль, 103%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,22 (т, J = 5,71 Гц, 4H), 3,15 (т, J = 6,43 Гц, 2H), 2,93 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).

Стадия 3: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 177)

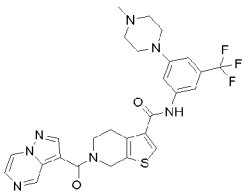
Следовали общей процедуре M, исходя из имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (79 мг, 0,490 ммоль) и промежуточного соединения 159 (208 мг, 0,490 ммоль), полученное неочищенное вещество очищали методом преп-ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ACN/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 17,59%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 2,84 мин; m/z $[M^+H]^+$= 569,2

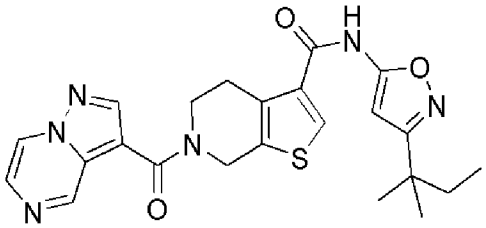
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,20 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,06 - 5,02 (м, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,22 (т, J=4,9 Гц, 4H), 3,09 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,50 - 2,45 (м, 4H), 2,25 (с, 3H).

Соединение, представленное в следующей таблице, получали

путем амидного связывания, как описано для Примера 177, стадии 1-3, с использованием соответствующей коммерчески доступной карбоновой кислоты на стадии 3.

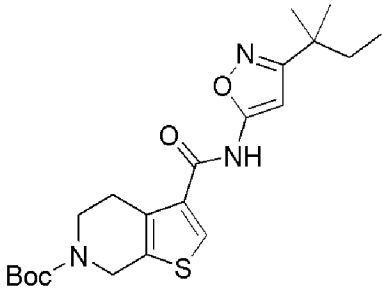
Пр. №	Структура	Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
178		Карбоновая кислота (80 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) Промежуточное соединение 159 208 мг	153 мг (53%)	FCC	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,20 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,5, 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,99 - 4,99 (м, 2H), 3,95 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,22 (дт, J= 4,6 Гц, 6H), 3,06 (с, 4H), 2,25 (с, 3H). ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,14 мин; m/z $[M^+H]^+$= 570,2

Пример 179; Получение N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 179

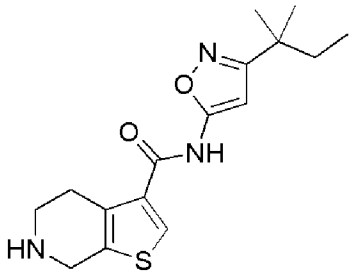
Стадия 1: трет-бутил 3-((3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 160)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 95, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,529 ммоль) и 3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-амина (82 мг, 0,529 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (14 мг, 6%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,61 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 4,51 (с, 2Н), 3,55 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 2,88 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 1,52 (кв., J=7,5 Гц, 2Н) 1,36 (с, 9Н), 1,17 (с, 6Н), 0,69 (т, J=7,5 Гц, 3Н)

Стадия 2: N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид гидрохлорид (Промежуточное соединение 161)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 160 (14 мг, 0,0334 ммоль), указанное в заголовке соединения получали осаждением из Et_2O (17 мг, предположительно количественный).

ЖХ-МС (ESI) Метод 16: t_R = 1,04 мин; m/z $[M^+H]^+$= 320,1

Стадия 3: N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Пример 179)

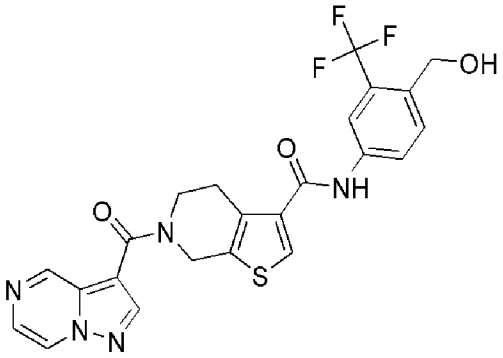
Следовали процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из промежуточного соединения 161 (52 мг, 0,146 ммоль) и пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (24 мг, 0,146 ммоль),

получали неочищенное вещество, которое очищали методом SFC (TORUS-2PIC 20×250мм, 5 мкм 5-15% MeOH (0,1% DEA)/CO_2, 100 мл/мин, 120 бар, 40C, DAD 260нм) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 23%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 4,45 мин; m/z $[M^+H]^+$= 465,6

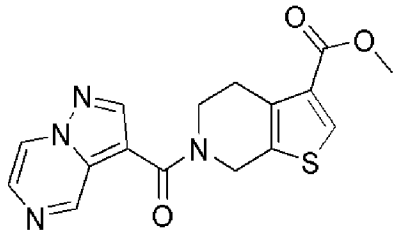
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,76 - 11,76 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,99 - 4,99 (с, 2H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,07 - 3,07 (м, 2H), 1,62 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 1,25 (с, 6H), 0,77 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 180; Получение соединения N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 180

Стадия 1: метил 6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 162)



Пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновую кислоту (0,083 г, 0,507 ммоль) помещали в колбу, затем добавляли DMF (1,491 мл). Затем добавляли DIPEA (0,195 мл, 1,115 ммоль). Через 5 минут добавляли HATU (0,212 г, 0,558 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли промежуточное соединение 36 (0,1 г, 0,507 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1ч. Реакционную смесь выливали

на лед и твердое вещество фильтровали через воронку Шотта с получением указанного в заголовке соединения (0,153 г, 0,447 ммоль, 88%)

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d6*) δ 9,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,91 (дд, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,93 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,03 (с, 2H).

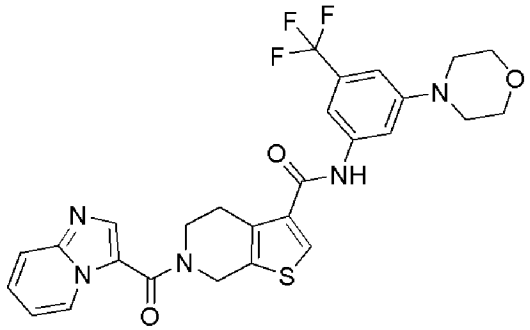
Стадия ; N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 180)

Следовали процедуре, описанной для Примера 128, стадия 1, исходя из промежуточного соединения 162 (50 мг, 0,146 ммоль) и промежуточного соединения 112 (33 мг, 0,175 ммоль), полученное неочищенное вещество очищали методом SFC (YMC Амилоза-C MeOH TORUS-2PIC 20×250мм, 5 мкм 15-25% MeOH (0,1% DEA)/CO_2, 100 мл/мин, 120 бар, 40C, DAD 260нм) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 21%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,74 мин; m/z $[M^+H]^+$= 502,5

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,37 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=1,7, 8,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,00 - 5,00 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,95 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 2H), 3,07 - 3,05 (м, 2H), 2,58 - 2,55 (м, 1H).

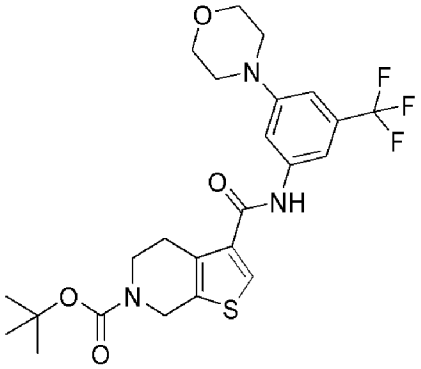
Пример 181; Получение соединения 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено [2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 181

Стадия 1; трет-бутил 3-[[3-морфолино-5-

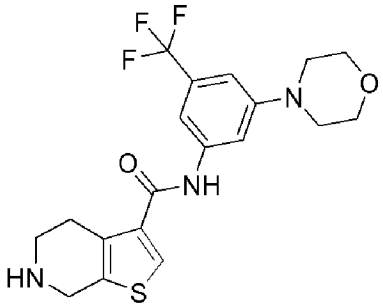
(трифторметил)фенил]карбамоил]-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 163)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 89, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,06 ммоль) и 3-морфолино-5-(трифторметил)анилина (261 мг, 1,06 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (489 мг, 0,956 ммоль, 90%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,21 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 3,77 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,59 (т, J=5,8 Гц, 2Н), 3,19 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 2,85 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 1,44 (с, 9Н).

Стадия 2; N-[3-морфолино-5-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 164)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 163 (489 мг, 0,956 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (404 мг, 0,982 ммоль, количественный выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,16 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 3,77 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,20 - 3,16 (м, 4Н), 2,92 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 2,76 (т,

J=5,5 Гц, 2H).

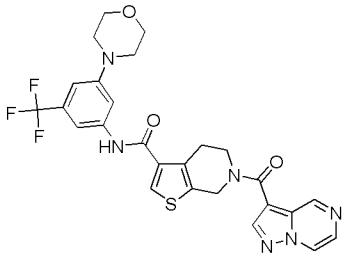
Стадия 3; 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 181)

Следовали общей процедуре M, исходя из промежуточного соединения 164 (196 мг, 0,476 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (77 мг, 0,476 ммоль), неочищенный продукт очищали методом FCC (25г, 0-50% 3:1 EtOAc:EtOH в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, 60%).

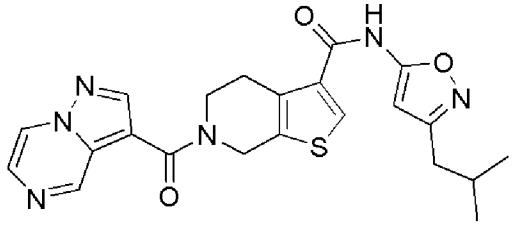
ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,97 мин; m/z $[M^+H]^+$= 556,2

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,23 (с, 1H), 8,97 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,13 - 7,10 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,77 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,22 - 3,16 (м, 4H), 3,09 (т, J=5,8 Гц, 3H).

Соединение, представленное в следующей таблице, получали путем амидного связывания, как описано для Примера 181, стадия 1-3, с использованием соответствующей коммерчески доступной или предварительно синтезированной карбоновой кислоты на стадии 3.

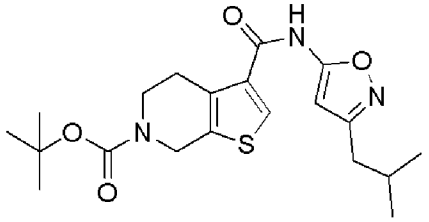
Пример №	Структура	Количество реагентов	Количество продукта (выход)	Способ очистки	Данные
182		Карбоновая кислота (78 мг, 0,476 ммоль): Промежуточное соединение 164: 196 мг (1,0 экв.)	16 мг (6%)	FCC	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,24 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,00 - 4,99 (с, 2H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,77 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,19 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,06 - 3,06 (с, 3H). ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,40 мин; m/z $[M^+H]^+$= 557,3

Пример 183; Получение соединения N-(3-изобутилизоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 183

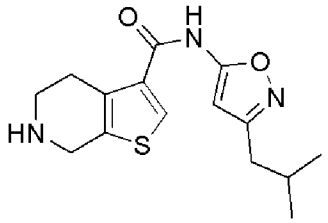
Стадия 1; трет-бутил 3-[(3-изобутилизоксазол-5-ил)карбамоил]-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 165)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 95, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,882 ммоль) и 3-изобутилизоксазол-5-амина, получали указанное в заголовке соединение (226 мг, 0,557 ммоль, 63%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,62 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,68 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,01 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,51 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,05 - 1,96 (м, 1H), 1,61 (с, 4H), 1,49 (с, 9H), 0,99 - 0,96 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Стадия 2; N-(3-изобутилизоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 166)



Следуя процедуре промежуточного соединения 96, исходя из промежуточного соединения 165 (226 мг, 0,557 ммоль), получали

указанное в заголовке соединение (143 мг, 0,418 ммоль, 75%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 8,52 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,15 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,51 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,05 - 1,96 (м, 1H), 0,97 (д, J=6,6 Гц, 6H).

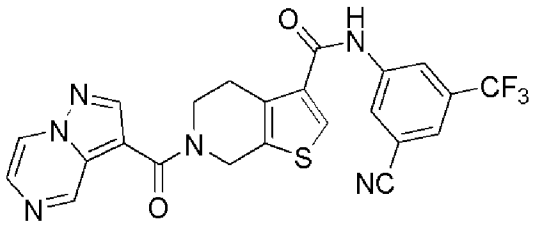
Стадия 3; N-(3-изобутилизоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 183)

Следовали процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из промежуточного соединения 166 (52 мг, 0,152 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,152 ммоль), полученный остаток подвергали очистке методом преп-ВЭЖХ (Sunfire C18 3×50 мм, 3 мкм 5-95% ACN/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 1,7 мл/мин, комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединение (13,16 мг, 19,21%).

ЖХ-МС (ESI) метод 17: t_R = 4,26 мин; m/z $[M^+H]^+$= 451,4

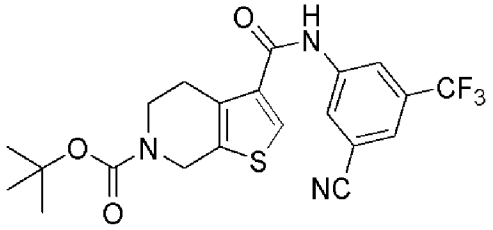
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,77 - 11,77 (м, 1H), 9,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,93 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,99 - 4,99 (м, 2H), 3,94 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,10 - 3,05 (м, 2H), 2,47 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,01 - 1,93 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 184; Получение соединения N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 184

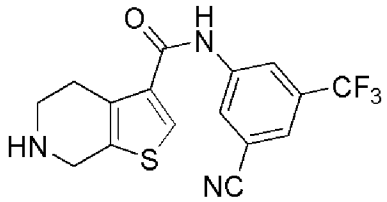
Стадия 1; трет-бутил 3-((3-циано-5-(трифторметил)фенил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 167)



Следовали процедуре, описанной для Примера 47, стадия 1, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 1,76 ммоль) и 3-амино-5-(трифторметил)бензонитрила (345 мг, 1,85 ммоль), указанное в заголовке соединение получали путем осаждения в воде (704 мг, 1,56 ммоль, 88%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (с, 1Н), 8,33 - 8,32 (с, 1Н), 8,17 - 8,15 (с, 1Н), 7,64 (с, 2Н), 4,58 - 4,56 (м, 2Н), 3,69 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,01 (т, J=5,4 Гц, 3Н), 1,57 (с, 9Н).

Стадия 2; N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 168)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 167 (704 мг, 1,56 ммоль), указанный в заголовке продукт получали путем осаждения при помощи Et_2O в виде HCl соли (596 мг, 1,54 ммоль, 99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 11,00 (с, 1Н), 9,60 - 9,52 (м, 2Н), 8,55 (д, J=9,1 Гц, 3Н), 8,10 (с, 1Н), 4,44 (с, 2Н), 3,43 (т, J=5,8 Гц, 2Н), (т, J=5,8 Гц, 2Н).

Стадия 3; N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид (Пример 184)

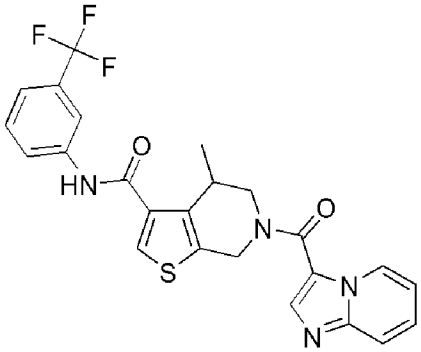
Следуя процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из промежуточного соединения 168 (75 мг, 0,213 ммоль) и пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (35 мг, 0,213 ммоль),

указанное в заголовке соединение получали осаждением из воды (63 мг, 0,126 ммоль, 59%).

ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,44 мин; m/z $[M^+H]^+$= 497,5

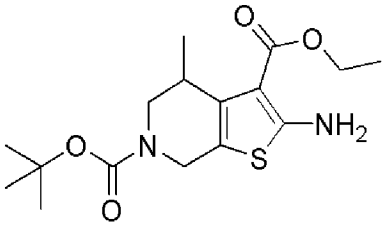
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,72 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,97 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,52 - 8,47 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,11 (с, 2H).

Пример 185; Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 185

Стадия 1: 6-(трет-бутил) 3-этил 2-амино-4-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 169)

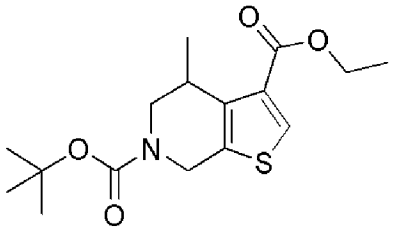


К раствору трет-бутил 3-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5000 мг, 23,4 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли этилцианоацетат (2,5 мл, 23,4 ммоль), серу (750 мг, 23,4 ммоль) и TEA (4,7 мл, 33,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрования остаток очищали методом FCC (0-50% EtOAc в циклогексане) и растирали в порошок с циклогексаном с получением указанного в заголовке соединения (2540 мг, 7,46 ммоль, 32%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,08 - 6,01 (с, 2H), 4,89-4,59 (м, 1H), 4,36 - 4,22 (м, 2H), 4,14 - 3,91 (м, 2H), 3,34-2,96 (м, 2H),

1,49 (с, 9H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H).

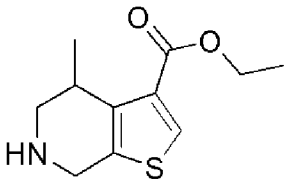
Стадия 2: 6-(трет-бутил) 3-этил 4-метил-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-3,6(5H)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 170)



К суспензии промежуточного соединения 169 (200 мг, 0,587 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при -5°C добавляли концентрированную HCl (0,50 мл, 0,587 ммоль) с последующим добавлением по каплям нитрита натрия (45 мг, 0,646 ммоль) в 0,2 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч и затем ее добавляли в раствор 50% фосфорной кислоты (1,0 мл, 17,2 ммоль) и Et_2O (1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали при помощи DCM. Органические фазы фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали методом FCC (0-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,277 ммоль, 47%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7,99 (с, 1H), 5,13-4,86 (м, 1H), 4,35 - 4,27 (м, 2H), 4,23 - 4,02 (м, 2H), 3,53 - 3,47 (м, 1H), 3,18 - 3,06 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 3: этил 4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 171)

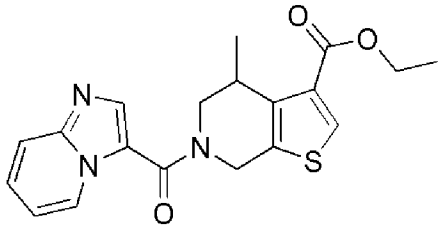


Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 170 (90 мг, 0,277 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (60 мг, 0,229 ммоль,

83%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 9,45 - 9,45 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 4,44 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,37 - 4,28 (м, 3H), 3,61 - 3,54 (м, 1H), 1,35 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 6H).

Стадия 4: этил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 172)



Следуя процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из промежуточного соединения 171 (60 мг, 0,229 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (37 мг, 0,229 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (73 мг, 0,178 ммоль, 78%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 8,94 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,61 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31-7,25 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,36 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,63 - 4,48 (м, 2H), 4,28 - 4,21 (м, 2H), 3,55 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,42 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,32 - 1,26 (д, J=7,1 Гц, 1H), 1,26-1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия 4: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 185)

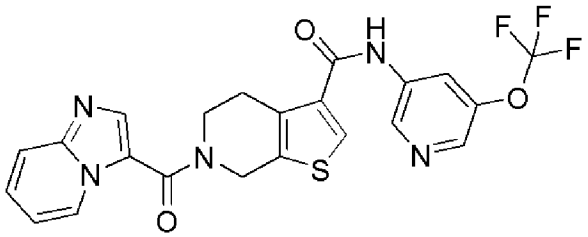
К раствору промежуточного соединения 172 (73 мг, 0,198 ммоль) и 3-(трифторметил)анилина (0,030 мл, 0,237 ммоль) в THF (3 мл) при -40°C добавляли по каплям раствор трет-бутиллития 1,7M в пентане (0,35 мл, 3,77 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакцию осторожно гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи DCM. Органическую фазу фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке методом методом преп-ВЭЖХ (Sunfire C18 19×150мм, 10 мкм 20-80% ACN/H_2O (10 мМ NH_4CO_3), 20 мл/мин,

комн.темп.) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,0386 ммоль, 20%).

ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 4,79 мин; m/z $[M^+H]^+$= 485,5

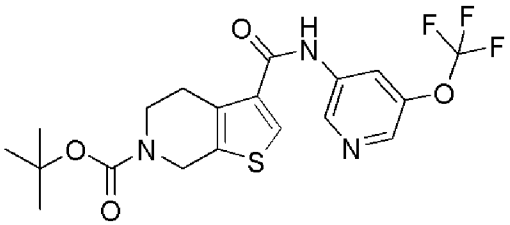
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,48 (с, 1H), 8,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, J=9,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 2H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 5,32 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,33 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,58 - 3,56 (м, 3H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 186; Получение 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 186

Стадия 1: трет-бутил 3-((5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)карбамоил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5H)-карбоксилат (Промежуточное соединение 173)

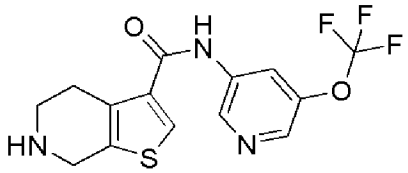


Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 89, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоновой кислоты (85 мг, 0,298 ммоль) и промежуточного соединения 86 (64 мг, 0,298 ммоль), указанное в заголовке соединение получали осаждением из воды (100 мг, 0,226 ммоль, 76%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 8,55 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,04 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,68 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,00 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2: N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Промежуточное

соединение 174)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 173 (100 мг, 0,226 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (78 мг, 0,205 ммоль, 91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,92 (с, 1H), 9,64 (с, 2H), 9,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,44 (м, 2H), 4,43 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,41 (м, 2H), 3,17 (т, J=5,8 Гц, 2H).

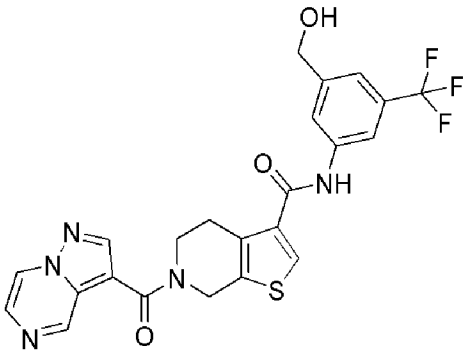
Стадия 3: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 186)

Следуя процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из промежуточного соединения 174 (38 мг, 0,100 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (16 мг, 0,100 ммоль), указанное в заголовке соединение получали с использованием препаративной ВЭЖХ (22 мг, 0,0445 ммоль, 44%).

ЖХ-МС (ESI) метод 7: t_R = 3,54 мин; m/z $[M^+H]^+$= 488,5

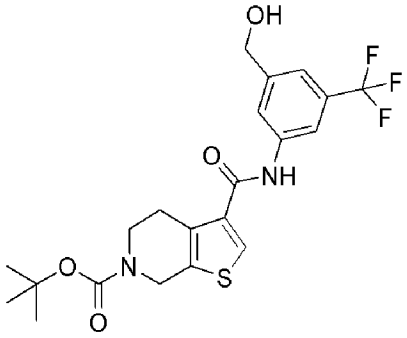
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,63 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,00 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,10 (м, 2H).

Пример 187; Получение N-(3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамида



Пример 187

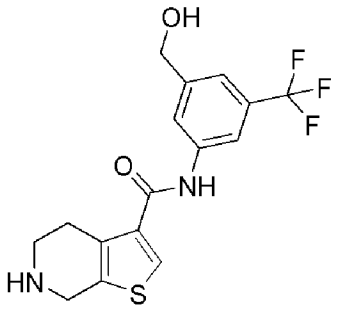
Стадия 1: трет-бутил 3-[[3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенил]карбамоил]-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 175)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 89, исходя из 6-трет-бутоксикарбонил-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,06 ммоль) и [3-амино-5-(трифторметил)фенил]метанола (241 мг, 1,06 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (414 мг, 0,907 ммоль, 86%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,37 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 5,46 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 4,64 - 4,57 (м, 4Н), 3,59 (т, J=5,8 Гц, 2Н), 2,87 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 1,45 (с, 9Н).

Стадия 2: N-[3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид; гидрохлорид (Промежуточное соединение 176)



Следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 86, исходя из промежуточного соединения 175 (414 мг, 0,907 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (344 мг, 0,876 ммоль, 97%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) d 10,49 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,63 - 7,59 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 3,07 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,88 (т, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия 3: N-[3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенил]-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид (Пример 187)

Следуя процедуре, описанной для Примера 121, стадия 3, исходя из промежуточного соединения 176 (169 мг, 0,429 ммоль) и пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 0,429 ммоль), получали указанное в заголовке соединение (13 мг, 0,0259 ммоль, 6,0%).

ЖХ-МС (ESI) метод 6: t_R = 3,84 мин; m/z $[M^+H]^+$= 502,4

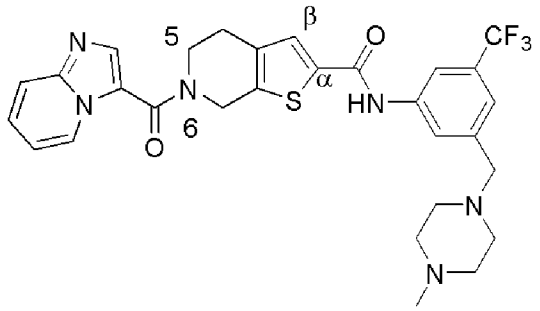
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 10,39 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 - 8,08 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,46 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,09 - 4,89 (м, 2H), 4,60 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,96 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,10 - 3,02 (м, 2H).

Сравнительные новосинтезированные соединения, характеризующиеся:

- амидо-группой, замещающей тиенильное кольцо, связанной в α-положении относительно серы (Пример C1)

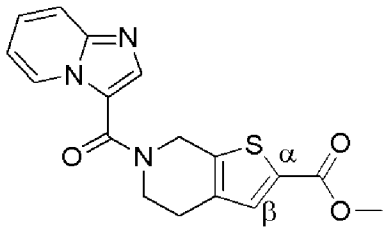
- одновременно амидо-группой, замещающей тиенильное кольцо, связанной в α-положении относительно серы, и Ну-группой, замещающей тетрагидропиридильное кольцо, связанной через спейсер с азотом в 5-положении (Пример C2)

<u>Пример C1:</u> 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид



Пример C1

Стадия 1: метил 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксилат (промежуточное соединение 84)



Имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (153 мг, 0,941 ммоль), метил 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксилат гидрохлорид (200 мг, 0,856 ммоль) и TBTU (412 мг, 1,284 ммоль) растворяли в 6 мл DCM/DMF 1:1, затем добавляли одной порцией N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (598 мкл, 3,42 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1ч. Неочищенное вещество разбавляли DCM (10 мл), затем промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2×15 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×15). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом FCC (28 г колонка KP-NH градиент A:B от 30:70 до 0:100 с 10 колоночными объемами, элюент A:н-гептан элюент B:ацетон). Подходящие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (187,2 мг, 0,548 ммоль, выход 64,1%).

^{1}H ЯМР (ACN-d_3, 400 МГц) δ 8,96 (тд, 1H, *J*=1,1, 7,0 Гц), 8,8-8,9 (м, 1H), 8,0-8,0 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, *J*=9,1 Гц), 7,60 (с, 1H), 7,4-7,4 (м, 2H), 7,00 (дт, 1H, *J*=1,1, 6,9 Гц),

5,04 (с, 2H), 4,05 (т, 2H, *J*=5,8 Гц), 3,59 (с, 2H), 2,92 (шир.т, 3H, *J*=5,8 Гц), 2,5-2,8 (м, 8H), 2,39 (с, 3H)

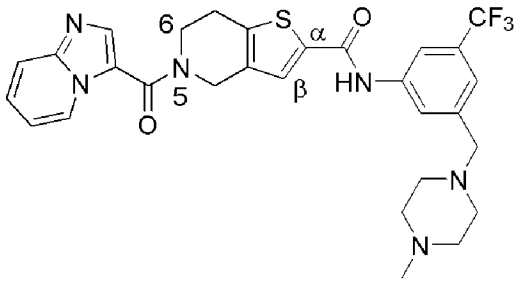
Стадия 2: 6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Пример C1)

3-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)анилин (80 мг, 0,293 ммоль) растворяли в безводном THF (объем: 8 мл) в атмосфере азота и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем добавляли по каплям n-BuLi 2,5M в гексане (0,094 мл, 0,234 ммоль) в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения Y (40 мг, 0,117 ммоль) в THF (объем: 6,00 мл) в течение 10 мин, затем температуру повышали до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 5 мл воды для гашения реакции и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в DCM (20 мл) и органический слой промывали водой (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (1×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой FCC в (колонка C18 градиент A:B от 100:0 до 0:100, элюент A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0,1 элюент B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0,1). Фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (31,20 мг, 0,054 ммоль, 45,7% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ACN-d_3) δ м.д. 8,96 (дт, J=7,02, 1,10 Гц, 1H), 8,87 (шир.с, 1H), 7,97 - 8,01 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,60 - 7,65 (м, 2H), 7,36 - 7,43 (м, 2H), 7,00 (тд, J=6,91, 1,10 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,05 (т, J=5,81 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,92 (шир.т, J=5,81 Гц, 3H), 2,49 - 2,76 (м, 7H), 2,39 (с, 5H), 2,11 (с, 2H).

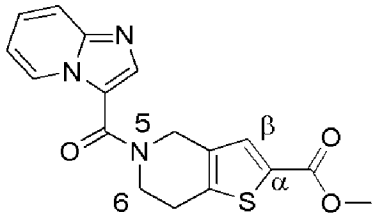
ЖХ-МС (ESI): m/z (M+1) = 583,1; rt = 0,98 мин; (метод 1)

Пример C2: 5-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид



Пример C2

Стадия 1: метил 5-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 85)



Имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (46,1 мг, 0,284 ммоль), метил 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-карбоксилат гидрохлорид (44,3 мг, 0,190 ммоль) и TBTU (91 мг, 0,284 ммоль) растворяли в DMF (объем: 2 мл), затем добавляли DIPEA (0,132 мл, 0,758 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 50°C. Неочищенное вещество разбавляли DCM (10 мл), затем экстрагировали при помощи HCl 0,5M (2×15 мл). Водные слои объединяли и подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH 7-8, затем экстрагировали при помощи DCM (3×20 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (1×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом FCC (колонка KP-NH градиент A:B от 100:0 до 0:100, элюент A:н-гептан элюент B:ацетон). Подходящие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (48,2 мг, 0,141 ммоль, выход 74,5%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,15 (шир.д, J=6,80 Гц, 1H) 8,12 (с, 1H) 8,06 (шир.д, J=7,89 Гц, 1H) 7,67 (шир.с, 1H) 7,49 - 7,55 (м, 1H) 7,23 (шир.с, 1H) 4,93 (с, 2H) 4,14 (т, J=5,70 Гц, 2H) 3,89 (с, 3H) 3,10 (шир.т, J=5,48 Гц, 2H).

Стадия 2: 5-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-

тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид (Пример C2)

3-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)анилин (72,1 мг, 0,264 ммоль) растворяли в безводном THF (объем: 8 мл) в атмосфере азота и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем добавляли по каплям n-BuLi 2,5M в гексане (0,105 мл, 0,264 ммоль) в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 85 (45 мг, 0,132 ммоль) в THF (объем: 6,00 мл) в течение 10 мин, затем температуру повышали до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 10 мл воды для гашения реакции и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в DCM (20 мл) и органический слой промывали H_2O (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (1×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой FCC (колонка C18 градиент A:B от 100:0 до 0:100, элюент A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0,1 элюент B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0,1). Фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (25,3 мг, 0,043 ммоль, выход 32,9%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ACN-d_3) δ м.д. 8,96 (д, J=7,02 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,96 - 8,02 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,99 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,35 - 7,43 (м, 2H), 7,00 (т, J=6,70 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,10 (т, J=5,70 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,07 (шир.т, J=5,59 Гц, 2H), 2,14 - 2,58 (м, 11H). ЖХ-МС (ESI): m/z (M+1) = 583,2; rt = 0,95 мин; (метод 1)

Фармакологическая активность соединений по изобретению

Анализы in vitro

Анализы связывания

Анализы связывания DDR1 и DDR2 осуществляли с использованием анализа связывания киназы с мечением европием Life Technologies LanthaScreen™. Соединения инкубировали с 5 нМ DDR1 (Carna Biosciences) или 5 нМ DDR2 (Life Technologies) в течение 1 часа при комнатной температуре в белом 384-луночном планшете OptiPlate (PerkinElmer), содержащем 20 нМ или 10 нМ индикатора киназы 178, соответственно, и 2 нМ европий-меченного анти-GST антитела (Life

Technologies) в буфере для анализа (50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCI2, 1 мМ EGTA и 0,01% BRIJ35).

Соотношение эмиссии флуоресценции 665 нм/615 нм после возбуждения при 340 нм получали с использованием планшет-ридера Tecan Spark 20M. Значения IC50 определяли в программном обеспечении GraphPad Prism 7.0 с использованием модели с 4 параметрами: log(ингибитор) vs. ответ. Значения IC50 были преобразованы в Ki с использованием уравнения Ченга-Прусоффа (Ki=IC50/(1+[Индикатор]/Kd).

Клеточный анализ DDR1

Ингибирование активации рецептора DDR1 соединениями оценивали с использованием анализа PathHunter® U2OS DDR1 (Eurofins DiscoverX) в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, клетки U2OS-DDR1 высевали в белые 384-луночные планшеты при плотности 5000 клеток/лунка и инкубировали в течение 2 часов при 37°C и 5% CO2. Затем клетки обрабатывали соединениями при различных концентрациях и инкубировали в течение 30 минут, после чего стимулировали бычьим коллагеном II типа при 20 мкг/мл и инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO2. Реагенты для детекции PathHunter подготавливали в соответствии с протоколом, предоставленным DiscoverX, и эту смесь добавляли в каждую лунку при 20 мкл/лунка. После инкубации планшетов в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте сигнал люминесценции регистрировали при помощи планшет-ридера. Необработанные данные были нормализованы к контролю-носителю (0% для нормализации) и положительному контролю (100% для нормализации; клетки, обработанные 20 мкг/мл коллагена II), и параметры IC50 были рассчитаны в программном обеспечении GraphPad Prism 8.0 с использованием подбора сигмоидальной кривой доза-ответ с переменным наклоном.

Клеточный анализ DDR2

Ингибирование фосфорилирования DDR2 соединениями оценивали в рекомбинантных клетках HEK293T-DDR2 с использованием анализа фосфо-ELISA. Вкратце, клетки HEK293T-DDR2 высевали в покрытые поли-D-лизином 24-луночные планшеты при плотности 250000

клеток/лунка и инкубировали в течение 1,5 часа при 37°C и 5% CO2 в DMEM + 10% FBS. После этого среду заменяли бессывороточной DMEM и клетки инкубировали в течение 3 часов. Затем испытываемые соединения добавляли в различных концентрациях за 30 минут до стимуляции бычьим коллагеном II типа при 50 мкг/мл в течение еще 3 часов. Для анализа DDR2 методом фосфо-ELISA (DuoSet IC Human Phospho-DDR2; R&D Systems) белковые экстракты получали путем добавления 60 мкл/лунка лизирующего буфера, полученного в соответствии с инструкциями изготовителя. Концентрацию белка в образцах определяли с использованием анализа BCA, а уровни фосфо-DDR2 определяли в соответствии с указаниями R&D Systems. Необработанные данные были нормализованы к контролю с максимальным ингибированием (0% для нормализации) и положительному контролю (100% для нормализации; клетки, обработанные 20 мкг/мл коллагена II), а параметры IC50 были рассчитаны в программном обеспечении GraphPad Prism 8.0 с использованием подбора сигмоидальной кривой доза-ответ с переменным наклоном.

Результаты для отдельных соединений представлены ниже в Таблице 6, где соединения классифицированы по эффективности (нМ) в анализе связывания и клеточном анализе, что касается их ингибирующей активности в отношении DDR1 и DDR2:

Таблица 6

Пример №	Ki DDR1	Ki DDR2	IC50 DDR1	IC50 DDR2
1	+++	+++	++	+++
2	+++	+++	++	-
3	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	++	-
6	+++	+++	++	-
7	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	-
11	+++	+++	+++	-
12	+++	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++	-

14	+++	+++	+++	–
15	+++	+++	++	–
16	+++	+++	+++	–
17	+++	+++	++	–
18	+++	+++	+	–
19	+++	+++	+++	–
20	+++	+++	+++	+++
21	+++	+++	++	–
22	+++	+++	+	–
23	+++	+++	+++	++
24	+++	+++	+++	++
25	+++	+++	++	–
26	+++	+++	++	–
27	+++	+++	++	–
28	+++	+++	+++	–
29	+++	+++	+	–
30	+++	+++	+	–
31	+++	+++	+	–
32	+++	+++	++	–
33	+++	+++	++	–
34	+++	+++	+++	–
35	+++	+++	++	–
36	+++	+++	+	–
37	+++	+++	++	–
38	+++	+++	++	–
39	+++	+++	++	–
40	+++	+++	++	–
41	+++	+++	++	–
42	+++	+++	+	–
43	+++	+++	++	–
44	+++	+++	++	–
45	+++	+++	++	–
46	+++	+++	+++	+++
47	+++	+++	++	–
48	+++	++	+	–
49	+++	+++	+++	–
50	+++	+++	++	–
51	+++	+++	++	–
52	+++	+++	+++	–
53	+++	+++	+	–
54	+++	+++	+	–
55	+++	+++	+	–

56	+++	+++	+++	–
57	+++	+++	+++	–
58	+++	+++	++	–
59	++	++	++	–
60	+++	+++	+	–
61	+++	+++	++	–
62	+++	+++	++	–
63	+++	+++	+	–
64	+++	+++	++	–
65	+++	+++	+	–
66	+++	+++	+++	+++
67	+++	+++	+++	++
68	+++	+++	++	–
69	+++	+++	+++	++
70	+++	+++	+++	++
71	+++	+++	+++	+++
72	+++	+++	+++	+++
73	+++	++	+++	+++
74	+++	+++	+++	+++
75	+++	+++	+++	+++
76	+++	++	+	–
77	+++	+++	+++	–
78	+++	+++	+++	+++
79	+++	+++	++	–
80	+++	+++	++	–
81	+++	+++	+	–
82	+++	+++	++	–
83	+++	+++	++	–
84	+++	+++	+++	+++
85	+++	+++	+++	+++
86	+++	+++	+++	+++
87	+++	+++	+	–
88	+++	+++	+++	–
89	+++	+++	+++	–
90	+++	+++	+++	+++
91	+++	+++	+++	–
92	+++	+++	+++	–
93	+++	+++	+++	+++
94	+++	+++	+	–
95	+++	+++	+++	–
96	+++	+++	+++	–
97	+++	+++	+++	–

98	+++	+++	+++	+++
99	+++	+	++	–
100	+++	+++	+++	+++
101	+++	+++	+++	+++
102	+++	+++	+++	++
103	+++	+++	+++	++
104	+++	+++	+++	+
105	+++	+++	+	–
106	+++	+++	+++	++
107	+++	+++	+++	–
108	+++	+++	+++	++
109	+++	+++	++	–
110	+++	+++	++	–
111	+++	+++	+	–
112	+++	+++	++	–
113	+++	+++	++	–
114	+++	+++	+	–
115	+++	+++	+	–
116	+++	+++	++	–
117	+++	+++	+++	–
118	+++	+++	++	–
119	+++	+++	++	–
120	+++	+++	+	–
121	+++	+++	+	–
122	+++	+++	+	–
123	+++	+++	+	–
124	+++	+++	+++	–
125	+++	+++	++	–
126	+++	+++	++	–
127	+++	+++	++	–
128	+++	+++	+++	–
129	+++	++	++	–
130	+++	+++	+	–
131	+++	+++	++	–
132	+++	+++	+++	–
133	+++	+++	+++	+++
134	+++	+++	+++	+++
135	+++	++	++	–
136	+++	+++	+++	+++
137	+++	+++	+++	–
138	+++	+++	+++	–
139	+++	+++	++	–

140	+++	+++	+++	–
141	+++	+++	+++	–
142	+++	+++	+	–
143	+++	+++	+++	–
144	+++	+++	+++	–
145	+++	++	++	–
146	+++	+++	++	–
147	+++	+++	+++	–
148	+++	+++	+++	–
149	+++	+++	++	–
150	+++	+++	+++	+++
151	+++	+++	+++	+++
152	+++	+++	+++	+++
153	+++	+++	+++	+++
154	+++	+++	+	–
155	+++	+++	++	–
156	+++	+++	+++	–
157	+++	++	++	–
158	+++	+++	+++	++
159	+++	+++	++	–
160	+++	+++	+	–
161	+++	+++	++	–
162	+++	++	++	–
163	+++	+++	+++	–
164	+++	+++	+++	–
165	+++	+++	+++	++
166	+++	+++	+	–
167	+++	+++	++	–
168	+++	+++	++	–
169	+++	+++	+++	–
170	+++	+++	++	–
171	+++	+++	+	–
172	+++	+++	++	–
173	+++	+++	++	–
174	+++	+++	+++	+
175	+++	+++	+	–
176	+++	+++	+	–
177	+++	+++	+	–
178	+++	+++	+	–
179	+++	+++	+	–
180	+++	+++	++	–
181	+++	+++	++	–

182	+++	+++	+++	-
183	+++	+++	+	-
184	+++	+++	+++	++
185	+++	+++	+++	-
186	+++	+++	+++	-
187	+++	+++	+++	-

+: Ki между 50 и 80 нМ
++: Ki между 25 и 50 нМ
+++: Ki ниже чем 25 нМ
+: IC50 между 50 и 80 нМ
++: IC50 между 25 и 50 нМ
+++: IC50 ниже чем 25 нМ
-: данные отсутствуют

Как можно видеть, соединения Таблицы 6, т.е. соединения по изобретению, проявляют хорошую активность в качестве антагонистов DDR1 и DDR2. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут эффективно применяться для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с рецепторами DDR, таких как фиброз, т.е. легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), фиброз печени, фиброз почек, фиброз глаза, фиброз сердца, артериальный фиброз и системный склероз.

Сравнительные примеры

Соединения примеров C1 и C2 испытывали в том же анализе связывания in vitro, который описан выше.

Таблица 7

Пример №	**DDR1 Ki (нМ)**	**DDR2 Ki (нМ)**
C1	312	531
C2	195	160

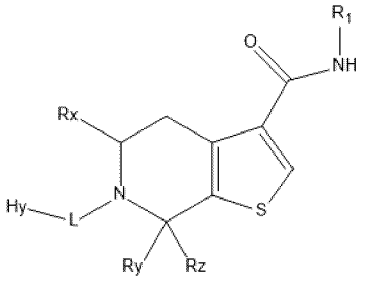
Соединения по настоящему изобретению, как показано в Таблице 6, обладают как аффинностью связывания в отношении DDR1 и DDR2 рецепторов, выраженной как Ki, так и выраженной как IC50 ингибиторной активностью против DDR1 и DDR2 рецепторов ниже чем 80 нМ, а для большинства соединений ниже чем 50 нМ или даже ниже чем 25 нМ. Наоборот, сравнительные примеры C1 и C2, как показано в Таблице 7, обладают аффинностью связывания 312 и 195 нМ в отношении DDR1 рецептора, и 531 и 160 нМ в отношении DDR2 рецептора, соответственно.

Эти данные демонстрируют, что, в отличие от соединения C1,

характеризующегося замещением -C(O)NH- группой в α положении относительно серы вместо β положения, как в Примере 1 по настоящему изобретению, присутствие вышеуказанного замещения в β положении в соединениях по настоящему изобретению неожиданно и примечательно определяет соответствующее повышение ингибиторной активности в отношении DDR1 и DDR2 рецепторов. В качестве еще одного подтверждения, в отличие от соединения C2, характеризующегося одновременно -C(O)NH- группой, замещающей тиенильное кольцо, связанной в α положении относительно серы, и Ну группой, замещающей тетрагидропиридильное кольцо, связанной через спейсер с азотом в 5 положении, в Примере 1 настоящего изобретения присутствие -C(O)NH- группы, замещающей тиенильное кольцо, связанной в β положении относительно серы, и Ну группы, замещающей тетрагидропиридильное кольцо, связанной через спейсер с азотом в 6 положении, в соединениях по настоящему изобретению неожиданно и примечательно определяет соответствующее повышение ингибиторной активности против рецепторов DDR1 и DDR2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где

Rx, **Ry** и **Rz** независимо представляют собой H или -(C_1-C_4)алкил;

L выбран из группы, состоящей из -C(O)- и -CH_2-;

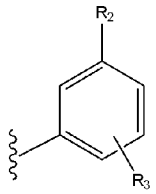
Hy представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -(C_1-C_4)алкила, атомов галогенов, циано, -O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-OH, -O-(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -(C_1-C_6)галогеналкила и гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_4)алкилом, или **Hy** представляет собой бициклический частично насыщенный гетероарил;

R_1 выбран из группы, состоящей из следующих:

- **Het** представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -(C_1-C_4)алкила, -(C_1-C_4)галогеналкила, циклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_6)галогеналкилом, -O-(C_1-C_4)галогеналкила, -O-(C_1-C_4)алкила, -(C_1-C_4)алкилен-OH, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-арила и арила, где указанный арил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из

- (C_1-C_4)алкила и атомов галогенов, и

- **X**



(X)

где

R_2 представляет собой H или выбран из группы, состоящей из -O(C_1-C_4)галогеналкила, атомов галогенов, -O-циклоалкила и -(C_1-C_4)галогеналкила;

R_3 представляет собой H или выбран из группы, состоящей из атомов галогенов, циано, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более -(C_1-C_4)алкилом, -(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкил-$(CH_2)_n$-NR_4R_5, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_6, -O(C_1-C_4)алкила, -O(C_1-C_4)галогеналкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-OH, гетероарила, необязательно замещенного -(C_1-C_4)алкилом, -O-(C_1-C_4)алкилен-NR_4R_5, -O-(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила, -O-(C_1-C_4)алкилен-гетероциклоалкила и -O-гетероциклоалкила, где каждый указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -(C_1-C_4)алкила, оксо, атомов галогенов, -C(O)-(C_1-C_4)алкила и гетероциклоалкила;

n имеет значение 0, 1 или 2;

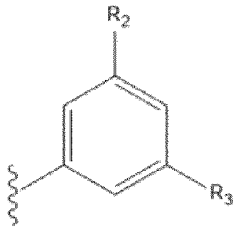
R_4 представляет собой H или -(C_1-C_4)алкил;

R_5 представляет собой H или -(C_1-C_4)алкил;

R_6 выбран из группы, состоящей из -гетероциклоалкила, -(C_1-C_4)алкилен-O-(C_1-C_4)алкила и -(C_1-C_4)алкилен-OH;

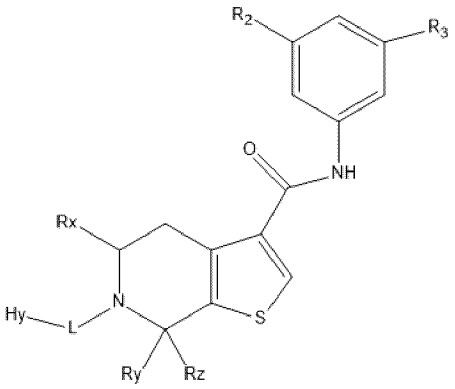
и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где **R_1** представляет собой X'



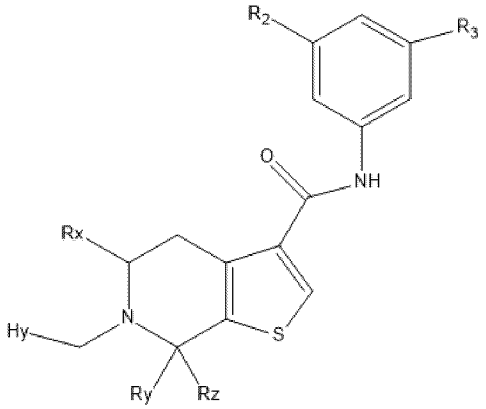
(X')

представленное формулой (Ia)



(Ia)

3. Соединение формулы (Ia) по п. 2, где **L** представляет собой $-CH_2-$, представленное формулой (Iaa)



(Iaa)

4. Соединение формулы (Iaa) по п. 3, выбранное из по меньшей мере одного из следующих:

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид

6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илметил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-5-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

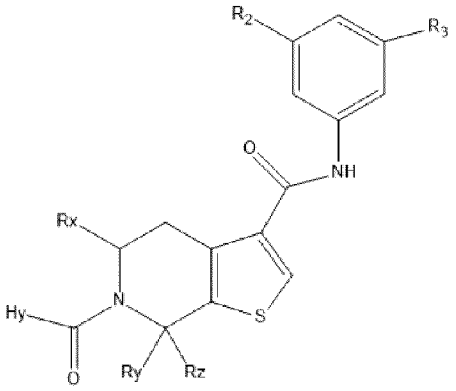
(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид; и

6-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)метил)-N-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид.

5. Соединение формулы (Ia) по п. 2, где **L** представляет собой -C(O)-, представленное формулой (Iab)



(Iab)

6. Соединение формулы (Iab) по п. 5, выбранное из по меньшей мере одного из следующих:

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(пирролидин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((диметиламино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-морфолиноэтокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(2-(диметиламино)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-6-

(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(S)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((6-окса-1-азаспиро[3,3]гептан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(азетидин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)метил)-5-

(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(пиперидин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонил)-N-(3-

(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7,7-диметил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-6-(имидазо[1,2-

а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-(2-гидроксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(7-(2-метоксиэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(7-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(5-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-(2-морфолиноэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(морфолинометил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-6-

(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

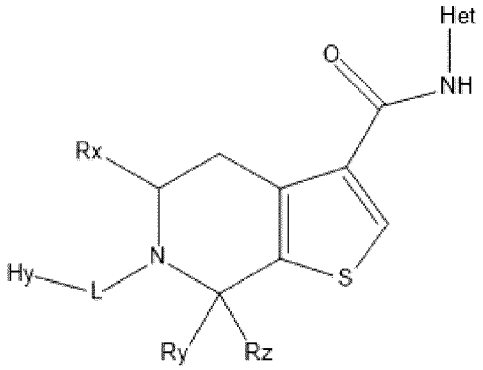
N-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-циано-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид; и

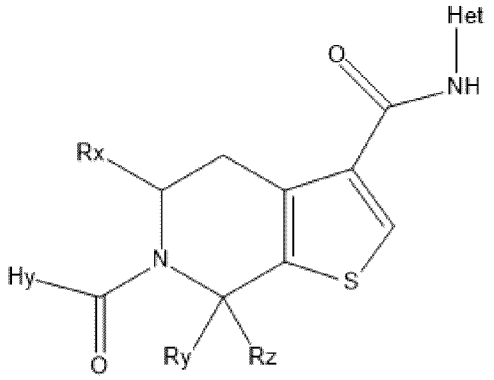
N-(3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид.

7. Соединение формулы (I) по п. 1, где $\mathbf{R_1}$ представляет собой **Het**, представленное формулой (Ib)



(Ib)

8. Соединение формулы (Ib) по п. 7, где **L** представляет собой -C(O)-, представленное формулой (Ibb)



(Ibb)

9. Соединение формулы (Ibb) по п. 8, выбранное из по меньшей мере одного из следующих:

N-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-

c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-циклобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(1-метил-3-пропил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(1-бензил-3-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-изобутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(4-(трет-бутил)оксазол-2-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(5,6-дигидро-8H-имидазо [2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(5,6,7,8-тетрагидро имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(1-метил-3-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(трет-бутил)пиридин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиримидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(трет-бутил)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонил)-N-(5-

(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-((диметиламино)метил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(5-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(пиразоло[5,1-b]тиазол-7-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(7-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(1-метил-1Н-имидазо[1,2-b]пиразол-7-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)-6-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-6-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-

карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид;

N-(3-изобутилизоксазол-5-ил)-6-(пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид; и

6-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид.

10. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-9 в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10 для введения путем ингаляции.

12. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 или 11 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция для применения по п. 12 в профилактике и/или лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с дисрегуляцией рецептора домена дискоидина.

14. Соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция для применения по п. 12 или 13 в профилактике и/или лечении фиброза и/или заболеваний, расстройств или состояний, которые включают фиброз.

15. Соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция для применения по п. 14 в профилактике и/или лечении фиброза, включая легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), фиброз печени, фиброз почек, фиброз глаза, фиброз сердца, артериальный фиброз и системный склероз.

16. Соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция для применения по п. 15 в профилактике и/или лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).