

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040842**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.03

(21) Номер заявки
202091148

(22) Дата подачи заявки
2018.11.06

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВ В КАЧЕСТВЕ
АНТАГОНИСТОВ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

(31) **17382741.1**

(32) **2017.11.06**

(33) **EP**

(43) **2020.08.12**

(86) **PCT/EP2018/080367**

(87) **WO 2019/086720 2019.05.09**

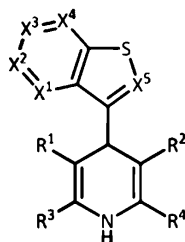
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОНКОСТЕЛЛАЕ, С.Л. (ES)

(56) **WO-A2-2017059401**
US-A-4659717

(72) Изобретатель:
Курц Гвидо, Камачо Гомес Хуан (ES)

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

(57) Изобретение относится к новым производным дигидропиридина формулы (I)



в качестве модуляторов ядерных рецепторов, выбранных из андрогенового рецептора и глюкокортикоидного рецептора, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и применению указанных соединений для производства лекарственного средства для лечения патологических состояний или заболеваний, которые можно улучшать посредством модуляции андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, выбранных из злокачественных новообразований, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией, кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

B1**040842****040842****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтически полезным, необязательно замещенным производным дигидропиридинов, которые можно использовать в качестве модуляторов ядерных рецепторов, таких как рецепторы, выбранные из андрогеновых рецепторов и глюкокортикоидных рецепторов. Соединения теоретически можно использовать в лечении заболеваний и состояний, опосредованных ядерными рецепторами, выбранными из андрогенового рецептора и глюкокортикоидного рецептора, таких как злокачественные новообразования. Изобретение также относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их синтетического получения.

Уровень техники

Ядерные рецепторы составляют большое суперсемейство лиганд-зависимых факторов транскрипции, участвующих во множестве физиологических и эмбриологических процессов и связанных с широким спектром заболеваний человека. Это делает их привлекательными мишенями для разработки лекарственных средств. Фактически, приблизительно 13% всех одобренных FDA лекарственных средств действуют на ядерные рецепторы. (Mangelsdorf DJ. et al., *The nuclear receptor superfamily: the second decade*, Cell 1995, 83, 835-839).

Ядерные рецепторы связываются со специфическими элементами ДНК в регуляторных областях генов с помощью высококонсервативного ДНК-связывающего домена (DBD) и со специфическими лигандами с помощью другого высококонсервативного домена, лиганд-связывающего домена (LBD), состоящего из серии приблизительно 12 спиралей, образующих гидрофобный карман. Связывание лигандов в кармане индуцирует конформационные изменения в рецепторе, влияющие на рекрутирование ко-регуляторных молекул (кофакторов), стимулирующих (коактиваторы) или репрессирующих (корепрессоры) транскрипцию. (Huang P. et al., *Structural overview of the nuclear receptor superfamily: Insights into physiology and therapeutics*, Annu Rev Physiol 2010, 72, 247-272).

Андрогеновый рецептор (AR) принадлежит к подсемейству активируемых стероидными гормонами ядерных рецепторов, включающему также эстрогеновые, глюкокортикоидные, минералкортикоидные и прогестероновые рецепторы (ER, GR, MR и PR). В цитоплазме AR без лиганда стабилизируется белками теплового шока. После связывания лиганда тестостерона или дигидротестостерона (DHT) возникает конформационное изменение в AR, вызывающее диссоциацию специфических шаперонов, димеризацию и фосфорилирование AR и транслокацию AR в ядро. ДНК-связывающий домен (DBD) в AR связывается с андроген-чувствительными элементами, вызывает рекрутирование аппарата транскрипции ДНК и транскрипцию генов. AR обнаруживают в различных тканях по всему организму человека, включая предстательную железу, скальп, кожу и мышцы.

Андрогеновый рецептор является первичной терапевтической мишенью при раке предстательной железы, являющемся значительной проблемой здравоохранения в промышленно развитых странах, т.к. он представляет вторую по частоте причину смерти от злокачественных новообразований у мужчин. У пациентов с недавно поставленным диагнозом опухоли зачастую ограничена предстательной железой, откуда ее можно удалить хирургически или где ее можно лечить посредством лучевой терапии. Если определяют метастазы, или повышенный уровень биомаркера простатспецифического антигена (PSA) свидетельствует о прогрессировании заболевания, то первый курс лечения представляет собой снижение поступления андрогенов в опухоль (антиандрогенная терапия, ADT), т.к. на первичной стадии, рост опухоли предстательной железы зависит от андрогенов. Уровни андрогенов можно снижать посредством хирургической кастрации (устранения продукции тестостерона в яичках) или посредством медикаментозного лечения с использованием антиандрогенов (деактивация AR), агонистов или антагонистов LHRH (рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона) (супрессия продукции тестостерона в яичках) и ингибиторов CYP17 или 5-альфаредуктазы (ингибирование биосинтеза андрогенов).

Исходно ADT эффективна в контроле заболевания, но в пределах нескольких лет опухолевые клетки, как правило, развивают механизмы непрерывного роста в условиях истощения андрогенов, и злокачественное новообразование становится тем, что известно под термином рецидивирующий или кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC). Большинство механизмов, способствующих CRPC, все равно являются AR-зависимыми и включают внутриопухолевый синтез андрогенов, повышенную экспрессию AR в результате амплификации или гиперэкспрессии гена, положительную регуляцию коактиваторных белков, повышающих активность AR, приобретение мутации в белке AR, повышающих его активность в ответ на антагонистов или другие стероидные гормоны, конститутивно активные варианты сплайсинга AR и передачу сигнала альтернативными путями (например, индуцируемую посредством гиперэкспрессии глюкокортикоидного рецептора) (Watson PA. et al., *Emerging mechanisms of resistance to AR inhibitors in prostate cancer*, Nat Rev Cancer 2015, 15, 701-711).

CRPC неизлечим, и существующее лечение обеспечивает лишь умеренное повышение общей выживаемости на 4-5 месяцев. В 2009 году медиана выживаемости у пациентов с метастазирующим раком предстательной железы на поздней стадии, которым антиандрогенная терапия не принесла пользы, как правило, составляла от 16 до 20 месяцев (Thoreson GR. et al., *Emerging therapies in castration resistant prostate cancer*, Can J Urol 2014, 21, 98-105).

Нестероидные антиандрогены являются предпочтительными относительно стероидных соединений в случае рака предстательной железы, т.к. они являются более селективными и имеют меньше побочных эффектов (Elancheran R, Recent discoveries and developments of androgen receptor based therapy for prostate cancer, *Med Chem Commun* 2015, 6, 746-768).

Таким образом, существует значительная потребность в новых способах лечения, включающих улучшенные нестероидные антагонисты AR, которые можно использовать для лечения первичного и, особенно, кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Антагонисты AR также можно использовать для лечения других состояний, нарушений и заболеваний, регулируемых андрогеновым рецептором, включающих, в качестве неограничивающих примеров, рак молочной железы (Hickey TE et al., Expression of androgen receptor splice variants in clinical breast cancer, *Oncotarget* 2015, предварительная публикация от 5 ноября), эпителиальный рак яичников, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, алопецию и акне (Jie JL, et al., Rational design and синтез of 4-((1R,2R)-2-гидрохусциклоhexyl)-2(трифлуорометил)бензонитрил (PF-998425), a novel, nonsteroidal androgen receptor antagonist devoid of phototoxicity for dermatological indications, *J Med Chem* 2008, 51, 7010-7014), гирсутизм и синдром поликистоза яичников.

Как указано выше, глюкокортикоидный рецептор может играть роль в одном из механизмов, способствующих CRPC. Сначала гипотеза о том, что GR может придавать резистентность, может казаться несоответствующей клиническим данным о том, что введение глюкокортикоидов может быть полезным для некоторых пациентов с CRPC. Это очевидное противоречие объясняется тем, что глюкокортикоиды ингибируют продукцию аденокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, что приводит к снижению уровней андрогенов. Эта активность снижения андрогенов позволяет объяснить снижение уровней PSA в сыворотке, наблюдаемое у мужчин, которым вводят только преднизон, задокументированное в группе компаратора в клиническом испытании фазы III, приведшее к одобрению абиратерона для ранее не подвергавшегося химиотерапии CRPC. Однако, у мужчин с раком предстательной железы, экспрессирующим высокие уровни GR, этому благоприятному эффекту снижения андрогенов будет противодействовать активация GR в опухолевых клетках. В этих условиях, в более эффективной стратегии лечения можно комбинировать ингибирование AR и GR, что в настоящее время исследуют в рамках ранних стадий клинического испытания энзалутамида в комбинации с антагонистом GR мифепристоном/RU486 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02012296). Одним из потенциальных вмешивающихся факторов в этом исследовании является то, что мифепристон также имеет высокую аффинность связывания с AR и может функционировать в качестве агониста AR. Таким образом, лечение мифепристоном непреднамеренно может приводить к активации AR посредством агонизма, вытесняя мощный антагонизм энзалутамида (Watson PA. et al., Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer, *Nature Reviews Cancer/AOP*, опубликованная онлайн 13 ноября 2015 г., и включенные в нее ссылки).

Существуют исследования, в которых показано, что агонистов GR, таких как дексаметазон, достаточно для индуцирования резистентности к энзалутамиду, в то время как с помощью антагониста GR можно восстанавливать чувствительность. В настоящее время, с распространением использования энзалутамида, резистентность становится все более значительной клинической проблемой, в которой активация пути передачи сигнала глюкокортикоидов, по-видимому, играет важную роль. Эти результаты позволяют строить предположения о роли, которую глюкокортикоиды могут играть в стимуляции роста опухоли. Основным результатом этих исследований является то, что глюкокортикоиды могут способствовать росту и прогрессированию опухоли у мужчин, у которых злокачественное новообразование экспрессирует GR. Таким образом, могут потребоваться новые стратегии, с помощью которых можно блокировать передачу сигнала AR и передачу сигнала GR и попытки разработать GR-специфические антагонисты, не имеющие ненаправленных эффектов в отношении AR, могут быть полезными для профилактики или преодоления резистентности к энзалутамиду. В отличие от ингибирования AR, которое может вызывать неприятные, но переносимые нежелательные явления, общее ингибирование GR может быть летальным (Narayanan S, et al., Androgen-glucocorticoid interactions in the era of novel prostate cancer therapy, *NATURE REVIEWS (UROLOGY)*, doi:10.1038/nrurol.2015.254, опубликованная онлайн 8 декабря 2015 года, и включенные в нее ссылки).

Глюкокортикоиды (агонисты GR) являются сильными иммуносупрессирующими и противовоспалительными средствами, которые широко используют в качестве сопутствующего лечения при терапии солидных опухолей для облегчения нежелательных явлений, снижения токсичности и защиты нормальной ткани. Однако глюкокортикоиды могут мешать терапевтической эффективности противоопухолевой терапии, например, в результате ингибирования апоптоза и стимуляции пролиферации. Таким образом, предлагают минимизировать использование глюкокортикоидов в противоопухолевой терапии. Механистически, обнаружено, что дексаметазон (важное глюкокортикоидное лекарственное средство) супрессирует иммунный ответ, повышая экспрессию белков контрольных точек Т-клеток PD-1 и CTLA-4. Показано, что антагонист GR мифепристон реверсирует этот эффект (K. Xing et al., Dexamethasone enhances programmed cell death 1 (PD-1) expression during T cell activation: an insight into the optimum application of glucocorticoids in anti-cancer therapy, *BMC Immunology* 2015, 16, 39; M. Xia et al., Dexamethasone enhances CTLA-4 expression during T cell activation, *Cell Mol Life Sci* 1999, 55, 1649-1659).

Таким образом, антагонисты GR, имеющие эффект, противоположный глюкокортикоидам, можно использовать в качестве активаторов иммунной системы для лечения солидных опухолей как монотерапию и в комбинации с ингибиторами контрольных точек. В настоящее время, мифепристон изучают на пациентах со злокачественными новообразованиями, где механизмы стрессовых реакций, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (НРА), зачастую активированы и дисрегулированы.

Высокие уровни и измененные суточные ритмы кортизола, глюкокортикоидного гормона, участвующего в стрессовой передаче сигнала, воспалении и метаболизме, коррелируют с неблагоприятным прогнозом у пациентов со злокачественными новообразованиями терминальной стадии, например, раком легких, молочной железы, толстого кишечника и яичников (H.M. Kim et al., Random serum cortisol as a predictor for survival of terminally ill patients with cancer, *Am J Hosp Pall Med* 2016, 33, 281-285; A. Schrepf et al., Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer, *Psychoneuroendocrinology* 2015, 53, 256-267).

Недавно показано, что продукция кортизола является распространенным признаком широкого спектра злокачественных клеток, и что опухолевый кортизол ингибирует пролиферацию опухолеспецифических CD8⁺ Т-клеток GR-специфическим образом. Эффект ингибировался в присутствии антагониста GR мифепристона/RU486. Эти данные позволяют предполагать, что продукция кортизола опухолевыми клетками может выполнять важную иммунорегуляторную функцию, и что антагонисты GR могут обладать терапевтическим потенциалом в качестве реактиваторов иммунной системы (N. Cirillo et al., Characterisation of the cancer-associated glucocorticoid system: key role of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, *Br. J. Cancer* 2017, предварительная публикация онлайн 1-10, doi: 10.1038/bjc.2017.243).

В настоящее время, существует несколько антагонистов глюкокортикоидных рецепторов, продаваемых на рынке и используемых в клинических анализах. Они включают мифепристон, синтетическое стероидное соединение, которое исследовали в качестве антиглюкокортикоидного лекарственного средства для лечения персистирующей или рецидивирующей болезни Иценко-Кушинга. Его аффинность к прогестероновому рецептору является основным недостатком (Schteingart D.E., Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome, *Expert Opin. Emerging Drugs* (2009) 14(4):661-671). Другие антагонисты глюкокортикоидных рецепторов находятся на стадии доклинической разработки (Kach J. et al., Selective glucocorticoid receptor modulators (SGRMs) delay castrate-resistant prostate cancer growth, опубликованная на mct.aacrjournals.org 21 апреля 2017 года; Hunt H. J. et al., The Identification of the Clinical Candidate (R)-(1-(4-fluorophenyl)-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-yl) (4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methanone (CORT125134): A Selective Glucocorticoid Receptor (GR) Antagonist, *J. Med. Chem.*, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00162, дата публикации (на веб-сайте): 03 апреля 2017 г.).

Перечисление или обсуждение явно ранее опубликованных документов в настоящем описании не обязательно следует считать подтверждением того, что документ является частью уровня техники или представляет собой общеизвестные знания.

1,4-Дигидропиридины представляют собой важный класс сердечно-сосудистых лекарственных средств, таких как нифедипин, нитрендипин, амлодипин и многие другие аналоги, проявляющие свое антигипертензивное и антиангинальное действие, блокируя кальциевые каналы L-типа. 1,4-Дигидропиридиновое ядро также представляет собой предпочтительный каркас, который при соответствующем замещении может взаимодействовать с разными рецепторами и ионными каналами, обеспечивая разные виды биологической активности (P. Ioan et al., 1,4-Dihydropyridine scaffold in medicinal chemistry, The story so far and perspectives. (Part 1): Action in Ion Channels and GPCRs. *Curr. Med. Chem.* 2011, 18, 4901-4922; E. Carosati et al., 1,4-Dihydropyridine Scaffold in Medicinal Chemistry, The story so far and perspectives (Part 2): Action in Other Targets and Antitargets, *Curr. Med. Chem.* 2012, 19, 4306-4323).

В международной патентной заявке № WO 2005/016885 A2 описывают различные дигидропиридины с ингибиторной активностью в отношении бета-адренергических рецепторов и кальциевых каналов L-типа, которые можно использовать для лечения заболеваний сердца. Однако не указано, можно ли использовать эти соединения для лечения злокачественного новообразования.

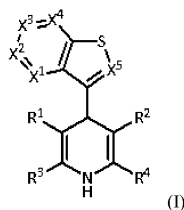
В европейской патентной заявке № EP 0217530 A1 описывают производные дигидропиридинов в качестве вазодилататоров, которые можно использовать в лечении инсульта, стенокардии и мигрени. Кроме того, соединения можно использовать в качестве средств против астмы. Среди описанных соединений есть 4-бензотиофен-1,4-дигидропиридин-3,5-диэфирные производные, неактивные в качестве модуляторов андрогенового рецептора и, таким образом, не включенные в объем настоящего изобретения.

В патентной заявке США № 2016/0151388 A1 описывают способ и композиции, относящиеся к антагонисту глюкокортикоидного рецептора при раке предстательной железы в отдельности или в комбинации с антагонистом андрогенового рецептора. Рак предстательной железы может становиться резистентным к антиандрогенной терапии, например, посредством повышения экспрессии и/или активности глюкокортикоидного рецептора.

Проблемой, которую можно решить с помощью настоящего изобретения, является предоставление соединений в качестве модуляторов ядерных рецепторов, выбранных из андрогенового рецептора и глюкокортикоидного рецептора.

Сущность изобретения

В одном из аспектов (аспекте 1) настоящее изобретение относится к производному дигидропиридина формулы (I)



где R^1 является группой, выбранной из:

- a) $-\text{COR}^5$,
- b) $-\text{COOR}^5$,
- c) $-\text{CN}$,
- d) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

R^5 является группой, выбранной из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ и $-\text{OR}^6$, атома галогена, C_3 - C_6 -циклоалкила, этинила и $\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-$,

b) C_3 - C_6 -циклоалкила,

R^2 является группой, выбранной из:

- a) $-\text{COOR}^8$,
- b) $-\text{COR}^8$,
- c) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$,
- d) $-\text{CN}$,

e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, где n является целым числом от 1 до 2,

R^8 и R^9 независимо выбраны из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A^1 или B^2 ,

b) группы A^1 ,

c) атома водорода, или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и N, и указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила,

R^3 является группой, выбранной из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ и $-\text{OR}^6$,

b) C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

c) атома водорода,

d) $-\text{NH}_2$,

e) $-\text{CN}$,

R^4 является группой, выбранной из:

a) группы A^1 ,

b) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A^1 или B^2 ,

c) $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$,

d) $-\text{CN}$,

e) $-\text{CO}-\text{H}$,

f) $-\text{CO}-\text{Me}$,

g) $-\text{CO}-\text{OMe}$,

h) атома водорода,

X^1 и X^4 независимо выбраны из $\text{C}-\text{B}^1$, N и C-H,

X^2 , X^3 и X^5 независимо выбраны из $\text{C}-\text{B}^1$ и C-H,

A^1 выбрана из:

a) C_3 - C_6 -циклоалкила, кольцо которого необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из $=\text{O}$ и B^3 ;

b) 3-6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, и кольцо которого необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $=\text{O}$ и B^3 ;

c) фенильной или 6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод, водород и один или два атома N, любая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из B^1 ;

каждый B^1 независимо выбран из атома галогена, $-\text{CF}_3$ -группы, 6-членного гетероарила, содержащего углерод, водород и один или два атома N, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, $-\text{CN}$,

$-N(R^6)R^7$, $-OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^6)R^7$, $-OC(=O)-R^6$, $-N(R^6)C(=O)R^7$, $-NR^7SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)R^7$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$,

каждый B^2 независимо выбран из атома галогена, $-CN$, $-N(R^6)R^7$, $-OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^6)R^7$, $-OC(=O)-R^6$, $-N(R^6)C(=O)R^7$, $-NR^7SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)R^7$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, этинила и $Me-C\equiv C-$,

каждый B^3 независимо выбран из атома галогена, линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкила, $-CN$, $-N(R^6)R^7$, $-OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^6)R^7$, $-OC(=O)-R^6$, $-N(R^6)C(=O)R^7$, $-NR^7SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)R^7$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$,

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой:

атом водорода,

линейный или разветвленный C_1-C_{12} -алкил и C_3-C_6 -циклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $=O$ (оксогруппы), атома галогена, гидроксигруппы, фенила, C_3-C_6 -циклоалкила, линейной или разветвленной C_1-C_6 -алкоксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкилкарбонила, фенильную или 6-членную гетероарильную группу, содержащую углерод, водород и один или два атома N, необязательно замещенные 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 -галогеналкила, гидроксигруппы, линейной или разветвленной C_1-C_6 -алкоксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы;

R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, и кольцо которого необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $=O$ (оксогруппы), линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 -галогеналкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкилкарбонила;

при условии, что если R^1 представляет собой $-COOR^5$ и R^2 представляет собой $-COOR^8$, то R^4 не является метильной группой,

и его фармацевтически приемлемым солям.

Другие аспекты настоящего изобретения представляют собой следующее.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединений по первому аспекту.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения по первому аспекту.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему соединение по первому аспекту и другое терапевтическое средство, выбранное из средств для лечения рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией, кахексии и синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений по первому аспекту для производства лекарственного средства, в частности, для лечения заболеваний, которые можно улучшать посредством модуляции ядерных рецепторов, в частности, посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора; заболевание или патологическое состояние, восприимчивое к улучшению антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора выбрано из рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний, которые можно улучшать посредством модуляции ядерных рецепторов, в частности, посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, посредством введения соединений по первому аспекту, или фармацевтических композиций по третьему аспекту, или комбинированного продукта по четвертому аспекту индивидууму, нуждающемуся в указанном лечении.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по первому аспекту для применения в качестве лекарственного средства.

В восьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по первому аспекту для приме-

нения в лечении заболевания или патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из злокачественного новообразования, рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

Как указано выше, производные дигидропиридина по изобретению можно использовать в лечении или профилактике заболеваний, которые, как известно, восприимчивы к улучшению посредством лечения модуляторами ядерных рецепторов, в частности, модуляторами ядерных рецепторов, выбранных из андрогенового рецептора и глюкокортикоидного рецептора. Такие заболевания выбраны, например, из злокачественного новообразования, рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

Таким образом, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, можно использовать в способе лечения патологических состояний или заболеваний человека, включающем введение индивидууму, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества производных дигидропиридина по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

В рамках изобретения термин "атом галогена" используют для обозначения атома, выбранного из группы, состоящей из атома хлора, фтора, брома или йода, предпочтительно атома брома, фтора или хлора.

В рамках изобретения термин "алкил" используют для обозначения линейных или разветвленных углеводородных радикалов (C_nH_{2n+1}), содержащих от 1 до 12 атомов углерода. Примеры включают радикалы метил, этил, н-пропил, п-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метил-бутил, 2-метил-бутил, изопентил, 1-этилпропил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, н-гексил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-метилпентил и 3-метилпентил, н-гептил, 3-метилгептил, н-октил, 2,2-диметилоктил. В предпочтительном варианте осуществления указанные алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода.

В рамках изобретения термин "галогеналкил" используют для обозначения C_1 - C_6 -алкила, замещенного одним или более атомами галогена, предпочтительно одним, двумя или тремя атомами галогена. Галогеналкильные группы могут являться линейными или разветвленными. Предпочтительно, атомы галогена выбраны из группы, состоящей из атомов фтора или хлора. В предпочтительном варианте осуществления галогеналкильная группа представляет собой линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора или хлора.

В рамках изобретения термин "циклоалкил" используют для обозначения углеводородных циклических групп (C_nH_{2n-1}), содержащих от 3 до 6 атомов углерода. Такие циклоалкильные группы включают, в качестве примера, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклооктил и т.п.

В рамках изобретения термин "гетероциклил" используют для обозначения насыщенных колец, содержащих от 3 до 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, как часть кольца. Гетероциклильные группы включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил.

В рамках изобретения термин " C_1 - C_6 -алкоксигруппа" используют для обозначения радикалов, содержащих линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу, соединенную с атомом кислорода ($C_nH_{2n+1}-O-$). Предпочтительные алкокси-радикалы включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, и-пропокси-, н-бутокси-, втор-бутокси-, т-бутокси-, трифторметокси-, дифторметокси-, гидроксиметокси-, 2-гидроксиэтокси- или 2-гидроксипропоксигруппу.

В рамках изобретения термин "карбонильная группа" используют для обозначения группы $C=O$. В рамках изобретения, если термин "оксогруппа" ($=O$) используют для обозначения заместителя в кольце, он означает, что атом углерода указанного кольца находится в форме карбонильной ($C=O$) группы.

В рамках изобретения термин "гетероарильная группа" используют для обозначения 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего углерод, водород и один или более атомов, выбранных из O, N и S. Указанные группы необязательно можно замещать 1, 2 или 3 заместителями, вы-

бренными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 -галогеналкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкила, гидроксигруппы, линейной или разветвленной C_1-C_6 -алкоксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы и диалкиламиногруппы. Гетероарильные группы необязательно можно замещать такими заместителями, как заместители, определенные как R^6 и B^1 .

Предпочтительными группами являются необязательно замещенные пиридил и пиримидинил. Если гетероарильный радикал имеет 2 или более заместителя, заместители могут быть одинаковыми или разными.

В рамках изобретения термин "алкиламиногруппа" используют для обозначения радикалов, содержащих линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкильную группу, соединенную с группой $-NH-$. Предпочтительные алкиламино-радикалы включают метиламино-, этиламино-, *n*-пропиламино-, *i*-пропиламино-, *n*-бутиламино-, втор-бутиламино-, трет-бутиламино-, трифторметиламино-, дифторметиламино-, гидроксиметиламино-, 2-гидроксиэтиламино- или 2-гидроксипропиламиногруппу.

В рамках изобретения термин "диалкиламиногруппа" используют для обозначения радикалов, содержащих две линейные или разветвленные C_1-C_6 -алкильные группы, связанные с атомом азота группы, где алкильные группы могут являться идентичными или разными. Предпочтительные диалкиламино-радикалы включают ди(метил)амино-, ди(этил)амино-, ди-(*n*-пропил)амино-, ди-(*i*-пропил)амино-, ди-(*n*-бутил)амино-, ди-(втор-бутил)амино-, ди-(трет-бутил)амино-, ди-(трифторметил)амино-, ди(гидроксиметил)амино-, ди(2-гидроксиэтил)амино-, ди(2-гидроксипропил)амино-, метилэтиламино-, метил-*i*-пропиламино- и этил-*n*-пропиламиногруппу.

В рамках изобретения некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, присутствующих в общих структурах по изобретению, являются "необязательно замещенными". Это означает, что эти атомы, радикалы, цепи или циклы могут являться незамещенными или замещенными в любом положении одним или более, например 1, 2, 3 или 4, заместителями, при этом атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, замещают химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Если присутствуют два или более заместителей, каждый заместитель может быть тем же или другим.

В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемая соль" используют для обозначения солей с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают неорганические кислоты, например соляную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту, и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или *p*-толуолсульфоновую кислоту. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия) и щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например, алкиламины, фенилалкиламины и гетероциклические амины.

Другими предпочтительными солями по изобретению являются соединения четвертичного аммония, где эквивалент аниона (X^{-n}), где " n " свидетельствует об отрицательном заряде аниона и, как правило, представляет собой -1, -2 или -3, связан с положительно заряженным атомом N. X^{-n} может являться анионом различных неорганических кислот, таким как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анионом органической кислоты, таким как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и *p*-толуолсульфонат. X^{-n} , предпочтительно, является анионом, выбранным из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата. Более предпочтительно, X^{-} является хлоридом, бромидом, трифторацетатом или метансульфонатом.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) X^1 , X^2 , X^3 и X^5 представляют собой группу C-H или C- B^1 . В предпочтительном варианте осуществления B^1 представляет собой атом галогена. В более предпочтительном варианте осуществления X^1 , X^3 и X^5 представляют собой C-H, и X^2 представляет собой C- B^1 , где B^1 представляет собой атом галогена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) X^4 представляет собой группу, выбранную из C- B^1 и атома N. В предпочтительном варианте осуществления X^4 представляет собой C- B^1 . В более предпочтительном варианте осуществления B^1 выбрана из группы $-CN$ и атома галогена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^1 является группой, выбранной из $-COR^5$, $-COOR^5$ и группы $-CN$. В предпочтительном варианте осуществления R^5 независимо выбран из C_3-C_5 -циклоалкила, $-C_1-C_3$ -алкила, где концевой метил незамещен или замещен тремя атомами фтора ($-CF_3$), и C_1-C_3 -алкил необязательно замещен в любом положении алкильной группой. В более предпочтительном варианте осуществления каждый R^5 независимо выбран из $-C_1-C_3$ -алкила и $-C_3-C_5$ -циклоалкила.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 является группой, выбранной из $-COR^8$ и $-COOR^8$, предпочтительно $-COOR^8$. В предпочтительном варианте осуществления R^8 независимо выбран из: линейного или разветвленного C_1-C_6 -алкила, необязательно

замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A^1 или B^2 , предпочтительно A^1 , где A^1 представляет собой группу, выбранную из фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 C_1 - C_3 -алкилами и 3-6-членными насыщенными гетероциклическими кольцами, содержащими 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, и где кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 C_1 - C_3 -алкильными группами; и B^2 представляет собой атом галогена.

В более предпочтительном варианте осуществления R^2 представляет собой $-COOR^8$, где R^8 независимо представляет собой:

линейный или разветвленный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома фтора и C_3 - C_5 -циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора, или

группу A^1 , представляющую собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов фтора и C_1 - C_3 -алкильных групп.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 представляет собой группу $-CN$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^3 является группой, выбранной из C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена; и линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, $-N(R^6)R^7$ и $-OR^6$. В предпочтительном варианте осуществления R^6 и R^7 выбраны из атома водорода и линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления R^3 выбран из линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила. В более предпочтительном варианте осуществления R^3 выбран из метильной или циклопропильной группы, необязательно замещенных 1, 2 или 3 атомами фтора.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^4 представляет собой линейный или разветвленный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A^1 или B^2 . В более предпочтительном варианте осуществления A^1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, и B^2 представляет собой группу, выбранную из атома галогена, $-N(R^6)R^7$ и $-OR^6$. В более предпочтительном варианте осуществления R^6 и R^7 выбраны из атома водорода и линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила. В более предпочтительном варианте осуществления R^4 представляет собой линейный или разветвленный C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из 1, 2 или 3 атомов фтора и гидроксильной группы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^4 представляет собой группу A^1 . В более предпочтительном варианте осуществления A^1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, и где кольцо необязательно замещено C_1 - C_3 -алкилом. В более предпочтительном варианте осуществления R^4 представляет собой группу A^1 , представляющую собой C_3 - C_6 -циклоалкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^4 представляет собой группу $-N(R^6)R^7$. В более предпочтительном варианте осуществления R^6 и R^7 выбраны из атома водорода и линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления R^4 является группой, выбранной из:

$N(R^6)R^7$, где R^6 и R^7 независимо выбраны из атома водорода и линейного или разветвленного C_1 - C_3 -алкила,

группы A^1 , представляющей собой C_3 - C_6 -циклоалкил,

линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из 1, 2 или 3 атомов фтора или 1 гидроксильной группы,

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) X^1 , X^2 , X^3 и X^5 представляют собой $-CH$, X^4 представляет собой $C-B^1$, где B^1 представляет собой группу $-CN$ или атом брома, R^1 является группой, выбранной из $-C(C)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2$ -алкинила и CN , R^2 является группой, выбранной из $-C(O)OCH$ -линейной или разветвленной C_1 - C_5 -алкильной группы, необязательно замещенной 1, 2 или 3 атомами фтора, и $C(O)OCH_2$ -циклопропила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора, R^3 является группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, и R^4 является группой, выбранной из линейного или разветвленного C_1 - C_3 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и $-NH_2$.

Соединение по п.1, где X^1 , X^2 , X^3 и X^5 представляют собой $-CH$, X^4 представляет собой $C-B^1$, где B^1 представляет собой группу $-CN$, R^1 является группой, выбранной из $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, R^2 является группой, выбранной из $-C(O)OCH_2$ -циклопропила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора, и $-C(O)OCH_2-CF_3$, R^3 является группой, выбранной из метила и циклопропила, и R^4 является группой, выбранной из циклопропила и $-NH_2$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) X^1 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой $-CH$, и X^2 представляет собой группу $C-B^1$. В более предпочтительном варианте осуществления B^1 представляет собой атом галогена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой $-CH$.

Отдельные соединения по настоящему изобретению включают:

- Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилат
- Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилат (энантиомер 1)
- Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилат (энантиомер 2)
- 5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид
- 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-бензоил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он
- Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
- 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-никотиноил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он
- Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидро-[2,3'-бипиридин]-3-карбоксилат
- 2,2,2-трифторэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
- 5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту
- 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,4-

дигидропиридин-3-ил)этан-1-он

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-N,N-диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(морфолин-4-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он

2-метоксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-ацетамидопропил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-морфолиноэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-(диметиламино)этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-ацетамидоэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(метоксиметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((диметиламино)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4-метоксибензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-2-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(морфолино-метил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-бис(морфолинометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

2-гидроксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-N-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксаид

Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(2-метилбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(2-метоксизтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(феноксиметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Фенэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-бензил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(2-фенилацетил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(2-метоксияцетил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-(метоксиметил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(фторметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилат

1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

1-метилпиперидин-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклобутил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[3,2-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексилметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Бензил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-

3-карбоксилат

Бензил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4-фторбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-бензил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он)

1-(5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)-2-фенилэтан-1-он

Метил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

1-(2-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он

4-(((5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбонил)окси)метил)бензойную кислоту

Бензил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4-(циклопропилкарбамоил)бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-

1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Пиридин-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-
 1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 4-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 3-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 2-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 (3-фторпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-
 1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Пиримидин-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 (5-бромпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-
 ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 3-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 4-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 (6-хлорпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-
 1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 3-морфолинобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 (2-хлорпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-
 1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 5-ацетил-N-бензил-N,2,6-триметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксамид
 Оксетан-3-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 Изопропил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-
 дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(2,2,2-трифторацетил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентил-5-ацетил-2-амино-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопентил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-2,6-диамино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4-фторбензил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-2-ацетамидо-5-ацетил-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-

1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-2,6-диамино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

5-(циклопропилметил)-3-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

3-(4-фторбензил) 5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

3-(4-фторбензил) 5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопропилметил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4-фторбензил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-6-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-циклопентил-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-2-амино-4-(6-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклогексилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-фторбензил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-(циклобутилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

3-((3,3-дифторциклобутил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопропилметил-2-амино-5-карбамоил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-((2,2-дифторциклопропил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

5-циклопропил-3-(циклопропилметил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-

метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-((2,2-дифторциклопропил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-циано-5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-циано-4-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-изопропил-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-((2,2-дифтор-3,3-диметилциклопропил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 5-метил-3-неопентил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианотиено[3,2-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 5-метил-3-неопентил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 Бис(циклопропилметил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-(проп-2-ин-1-ил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(5,7-дицианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 5-(бут-2-ин-1-ил)-3-(циклопропилметил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 5-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(6-хлор-7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(2-Фтор-2-метилпропил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-циано-6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 5-метил-3-проп-2-ин-1-ил 2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил

4-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
дикарбонитрил

4-(6-метоксибенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
дикарбонитрил

2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил

4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-2-метил-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил

4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-
дикарбонитрил

5-ацетил-4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил

Этил-4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-
карбоксилат

Этил-4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-метил-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-
карбоксилат

Этил-4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-циклопропил-6-метил-1,4-
дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-циклопропил-6-метил-1,4-
дигидропиридин-3-карбоксилат

1,1'-(4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон

1,1'-(4-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)бис(этан-1-он)

1,1'-(4-(6-метоксибенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)диэтанон

1,1'-(4-(бенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)диэтанон

1,1'-(4-(5-хлорбенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)диэтанон

1,1'-(4-(5-бромбенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)диэтанон

1,1'-(4-(5-фторбенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)бис(этан-1-он)

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-морфолинобенzo[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-
диил)бис(этан-1-он)

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)бенzo[b]тиофен-3-ил)-1,4-
дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он)

1,1'-(4-(5-(бензиламино)бенzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-
3,5-диил)бис(этан-1-он)

3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бенzo[b]тиофен-5-
карбонитрил

3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бенzo[b]тиофен-5-
карбоновую кислоту

N-циклопропил-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоксамид
 N-(циклопропилметил)-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоксамид
 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он)
 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(морфолин-4-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он)
 1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он)
 Диметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2,3-дикарбоксилат
 Диметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2,3-дикарбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Диметил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 Этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидро-пиридин-3,5-диил)диэтанон
 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(метилсульфонил)-1,4-дигидро-пиридин-3-ил)этанон
 Метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(5-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(5-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 3-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоновую кислоту
 Метил-5-ацетил-4-(5-(циклопропилкарбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(5-((циклопропилметил)карбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-(морфолин-4-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-2,6-дициклопропил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(циклопропилкарбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-2,6-дициклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

3-(3-ацетил-6-циклопропил-5-(метоксикарбонил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбоновую кислоту

Бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Бис(пиридин-4-илметил)-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Пиридин-4-илметил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Бензил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Дибензил-2,6-дициклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 Бензил-5-ацетил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбоксилат
 3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбонитрил
 Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 4-фторбензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Бис(4-фторбензил) 2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат
 4-цианобензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-4-(7-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 3-хлорбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 Циклогексил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат
 1-(4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он
 3-хлорбензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопентил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклобутил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Метил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопентил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклогексил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-(циклопропилметил)-5-метил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

3-(циклопропилметил)-5-метил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопропилметил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокси)метил)-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокси)метил)-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокси)метил)-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-формил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-(гидроксиметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-формил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-(гидроксиметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Диметил-2-циано-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(6-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Циклопропилметил-2,5-диацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Гидрохлорид метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Трифторметансульфонат метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

4-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

2-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

[3,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

[3,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

[2,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

[2,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

[2,3'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

[2,4'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-циклопропилбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(пиридин-3-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-фенилбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат

Если соединения по настоящему изобретению комбинируют с другими терапевтическими средствами, указанные другие терапевтические средства выбраны из группы, состоящей из:

А - средств гормональной терапии, таких как:

- 1 - агонисты или антагонисты рецептора гонадолиберина (GnRH);
 - 2 - антагонисты андрогенового рецептора и ингибиторы CYP17;
 - В - блокаторов путей передачи сигнала онкогенных киназ, таких как:
 - 1 - ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF),
 - 2 - ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR),
 - 3 - ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K),
 - 4 - ингибиторы протеинкиназы В, также известной как АКТ,
 - 5 - ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR),
 - 6 - ингибиторы c-Met, также обозначаемого как MET или рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR),
 - 7 - ингибиторы Src (нерецепторных тирозинкиназ),
 - 8 - поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP),
 - 9 - ангиопоэтин,
 - 10 - рецептора киназы анапластической лимфомы, также известной как тирозинкиназа ALK, и
 - 11 - антитела против инсулиноподобных факторов роста (IGF);
 - С - противоопухолевых химиотерапевтических средств, таких как:
 - 1 - таксановые противоопухолевые средства,
 - 2 - ингибиторы топоизомеразы II,
 - 3 - противоопухолевые антибиотики;
 - 4 - ингибиторы HSP90 (белка теплового шока 90);
 - Д - средств, воздействующих на нейроэндокринную дифференцировку, таких как:
 - 1 - ингибиторы киназ Auroга;
 - Е - средств, воздействующих на иммунную эвизию, таких как вакцины, направленные против простатспецифического антигена (PSA),
 - Ф - средств или природных экстрактов, о которых известно, что стимулируют рост волос;
 - Г - средств или природных экстрактов, о которых известно, что с их помощью можно лечить акне;
- и
- Н - средств или природных экстрактов, о которых известно, что с их помощью можно лечить гирсутизм; и
 - І - средств, о которых известно, что с их помощью можно лечить состояния, вызванные повышенными уровнями кортизола, таких как:
 - 1 - антагонисты GR,
 - 2 - ингибиторы 11-бета-HSD.
- В варианте осуществления настоящего изобретения другое терапевтическое средство представляет собой одно или более иммунотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, антител против PD1 и антител против PDL1. Более предпочтительно, иммунотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелиумаба, ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 и MDX-1105.
- Неограничивающие примеры агонистов рецептора гонадолиберина (GnRH) включают лейпролид, гозерелин и бусерелин. Неограничивающие примеры антагонистов рецептора гонадолиберина (GnRH) включают, помимо прочего, дегареликс и абареликс.
- Неограничивающие примеры антагонистов андрогенового рецептора включают нилутамид, бикалутамид, флутамид и энзалутамид.
- Неограничивающие примеры ингибиторов CYP17 включают абиратерон и глетерон.
- Неограничивающие примеры ингибиторов рецептора VEGF включают бевацизумаб, акситиниб и бриваниб аланинат.
- Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR включают гефитиниб, афатиниб, цетуксимаб и панитумумаб.
- Неограничивающие примеры ингибиторов PI3K включают пиктилисиб (также известный как GDC 0941) и BKM120.
- Неограничивающие примеры ингибиторов mTOR включают темсилолимус, ридафоролимус и эверолимус.
- Неограничивающие примеры двойных ингибиторов PI3K и mTOR включают апитолисиб (GDC-0980), дактолисиб (BEZ 235) и LY3023414.
- Неограничивающие примеры ингибиторов АКТ включают А-443654, перифосин и ипатасертиб.
- Неограничивающие примеры ингибиторов c-Met включают тивантиниб, JNJ-38877605, кабозантиниб и капматиниб.
- Примеры блокаторов Src включают дасатиниб, саракатиниб, босутиниб и KX01, находящиеся на стадии клинической разработки.
- Неограничивающие примеры ингибиторов PARP включают олапариб и велипариб.
- Неограничивающие примеры ингибиторов ALK включают Х-396, алектиниб, церитиниб, лорлатиниб и кризотиниб (двойной ингибитор ALK и ROS-1).

Неограничивающие примеры антител против IGF включают фигитумумаб, генитумаб и BI836845.

Неограничивающие примеры таксановых противоопухолевых средств включают кабазитаксел и ларотаксел.

Неограничивающие примеры ингибиторов топоизомеразы II включают этопозид и тенипозид.

Неограничивающие примеры противоопухолевых антибиотиков включают доксорубин, блеомицин, даунорубин, липосомный даунорубин, митоксантрон, эпирубин, идарубин и митомицин С.

Неограничивающие примеры ингибиторов HSP90 (белка теплового шока 90) включают Debio 0932, MPC-3100, IPI-504, NVP-AUY922.

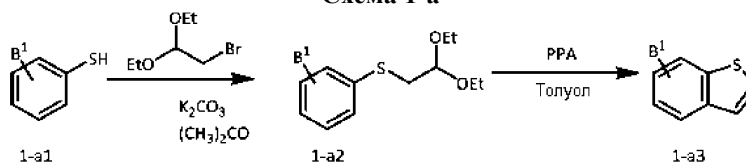
Неограничивающие примеры ингибиторов киназ Аугоа включают алисертиб, тозасертиб, данусертиб и барасертиб.

Неограничивающие примеры вакцины, направленной против PSA, включают ProstVac-VF.

Соединения по настоящему изобретению можно получать способами, описанными ниже. Для облегчения описания способов, в некоторых случаях используют конкретные примеры, однако, они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

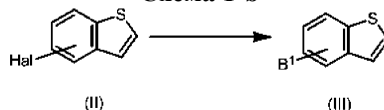
Если один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой $C-B^1$, и а остальные из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой $C-H$, соединения формулы (I) представляют собой бензотиофены формулы (1-a3), как показано на схеме 1-a, и их можно получать посредством реакции тиофенольного прекурсора (1-a1), где B^1 выбран из галогена, алкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и арила, с 2-бром-1,1-диэтоксиэтаном и карбонатом калия в ацетоне с получением промежуточных соединений (1-a2), циклизованных до бензотиофенов (1-a3) посредством нагревания с полифосфорной кислотой в толуоле.

Схема 1-a



Если один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой $C-B^1$, а остальные из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой $C-H$, соединения формулы (I) представляют собой бензотиофеновые промежуточные соединения формулы (II), как показано на схеме 1-b, их можно получать из галогенового прекурсора (II), где галоген (Hal) выбран из хлора, йода или, предпочтительно, брома.

Схема 1-b



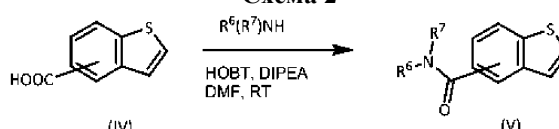
Более конкретно, если B^1 представляет собой $-C(O)CF_3$, одним из способов синтеза бензотиофеновых производных формулы (III) является реакция галогенового прекурсора (II), в частности, бромопрекурсора, с *n*-бутиллитием и 2,2,2-трифтор-1-морфолиноэтан-1-оном в диэтиловом простом эфире при -60°C .

Если B^1 представляет собой $-CN$, цианогруппу можно встраивать посредством нагревания галогенового прекурсора (II), в частности, бромопрекурсора, с цианидом цинка и тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) в запаянной пробирке при 90°C . Циано-производное (III) можно превращать в карбоновую кислоту посредством нагревания с гидроксидом калия в метаноле и воде при 80°C , которую затем можно превращать в метиловый сложный эфир посредством кипячения с обратным холодильником в насыщенной HCl в метаноле.

Если B^1 представляет собой моно- или диалкиламиногруппу, одним из способов синтеза бензотиофеновых производных формулы (III) является кипячение с обратным холодильником галогенового прекурсора (II), в частности, бромопрекурсора, с соответствующим амином, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, трициклогексилфосфином и NaOtBu в сухом толуоле.

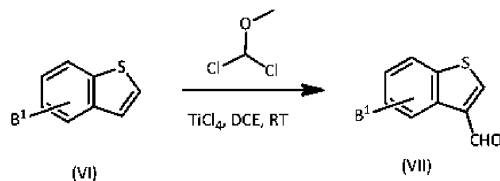
Если B^1 представляет собой моно- или диалкиламинокарбонил, бензотиофеновые промежуточные соединения формулы (V) можно получать посредством реакции карбоновой кислоты-прекурсора (IV) с соответствующим амином, HOBT и DIPEA в DMF при комнатной температуре, как показано на схеме 2.

Схема 2



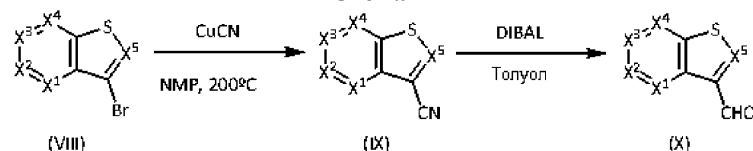
3-Формилбензо[*b*]тиофены формулы (VII) можно получать посредством реакции прекурсора (VI) с дихлор(метокси)метаном и тетрахлоридом титана в дихлорэтане при комнатной температуре, как показано на схеме реакции 3.

Схема 3



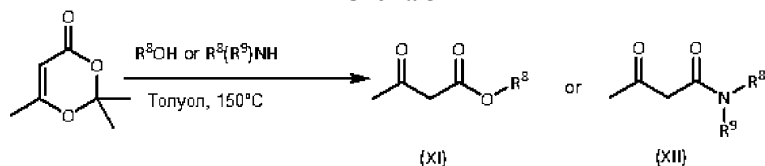
Другим способом встраивания формильной группы в положении 3 бициклического гетероцикла (X), как показано на схеме реакции 4, является нагревание 3-бromo-производного (VIII) с цианидом меди (I) в NMP при 200°C и последующее восстановление с помощью DIBAL в толуоле.

Схема 4



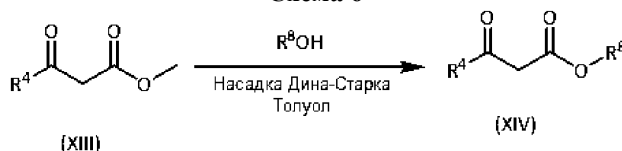
Одним из способов синтеза дикарбонильных промежуточных соединений формулы (XI) и (XII) (используемых в синтезе соединений формулы (I), где R^2 представляет собой $-\text{COOR}^8$ или $-\text{C(O)N(R}^8\text{)R}^9$) является нагревание коммерчески доступного 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она и соответствующего спирта или амина в толуоле при 150°C, как показано в реакции ацетоацетилования, показанной на схеме реакции 5.

Схема 5



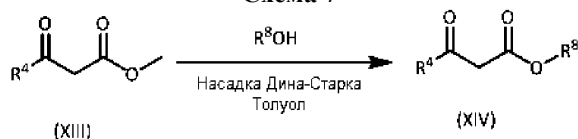
Одним из способов синтеза дикарбонильных промежуточных соединений (XIV) (используемых в синтезе соединений формулы (I), где R^4 представляет собой алкил, циклоалкил, фенил или гетероарил) является перегруппировка, при которой метиловый сложный эфир (XIII) и спирт кипятят с обратным холодильником в сухом толуоле с использованием насадки Дина-Старка, как показано на схеме 6.

Схема 6



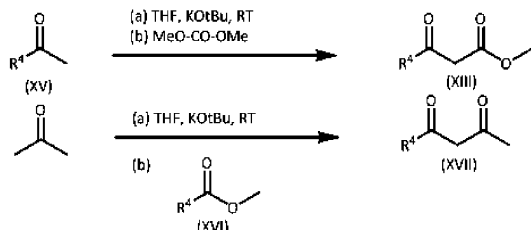
В другом способе перегруппировки дикарбонильные промежуточные соединения (XIV) получают посредством кипячения с обратным холодильником метилового сложного эфира (XIII) и спирта в сухом толуоле в запаянной пробирке с использованием 10 мол.% хлорида висмута (III) и молекулярных сит, как показано на схеме 7.

Схема 7



Дикарбонильные промежуточные соединения формулы (XIII) и (XVII) (используемые в синтезе соединений формулы (I), где R^2 представляет собой $-\text{COR}^8$ или $-\text{COOR}^8$) можно синтезировать посредством конденсации Клайзена с помощью обработки метилкетонного производного (XV) или ацетона трет-бутоксидом калия в THF и реакции смеси с диметилкарбонатом или метиловым или этиловым сложным эфиром (XVI), как показано на схеме реакции 8.

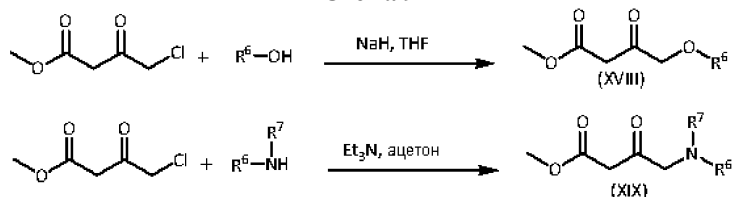
Схема 8



Кетоэфирные промежуточные соединения формулы (XVIII) (используемые в синтезе соединений

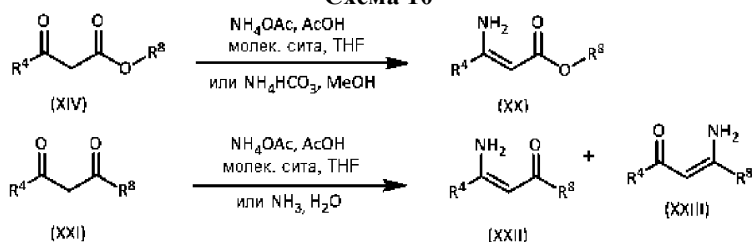
формулы (I), где R^2 представляет собой $-\text{COOR}^8$, и R^4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OR}^6$ или $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ можно синтезировать посредством депротонирования спирта гидридом натрия в THF и обработки смеси метил-4-хлор-3-оксобутаноат, как показано на схеме реакции 9. Таким образом, кетозфирные промежуточные соединения формулы (XIX) можно синтезировать посредством нагревания метил-4-хлор-3-оксобутаноата с амином в ацетоне и триметиламине.

Схема 9



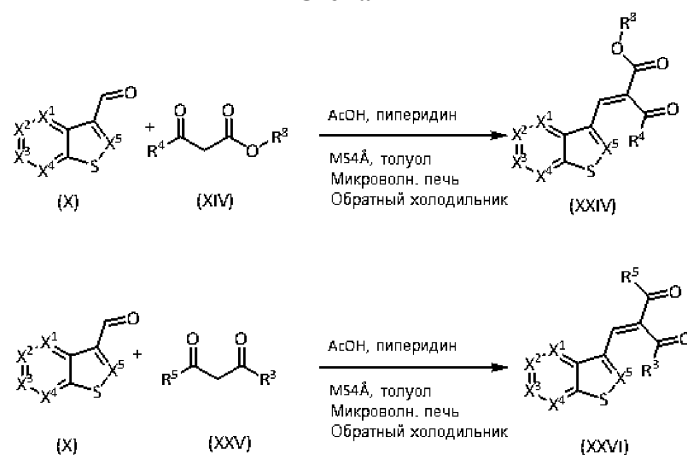
1,3-кетозфирные промежуточные соединения формулы (XIV) можно превращать в енамины (XX) посредством нагревания с ацетатом аммония, уксусной кислотой и молекулярными ситами в THF или реакции с бикарбонатом аммония в метаноле, как показано на схеме реакции 10. Таким образом, 1,3-дикетоны (XXI) можно превращать в смесь енаминов (XXII) и (XXIII) способом, описанным выше, или, альтернативно, посредством реакции в водном растворе аммиака.

Схема 10



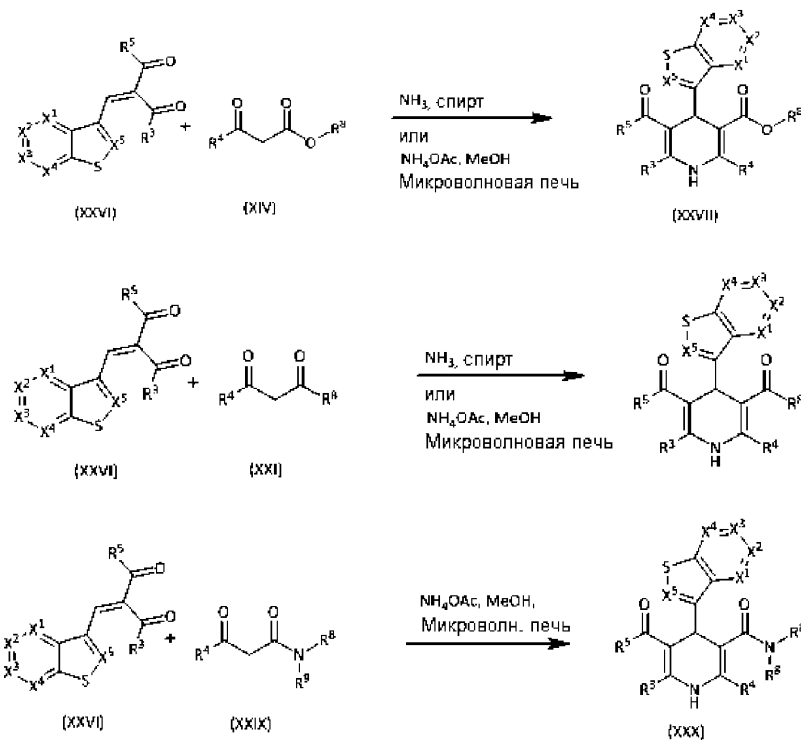
Продукты реакции Кневенагеля формулы (XXIV) и (XXVI) можно получать посредством реакции альдегидов (X) (например бензо[b]тиофен-3-карбальдегида) и 1,3-дикарбонильных промежуточных соединений (XIV) или (XXV), соответственно, с уксусной кислотой, пиперидином и молекулярными ситами в толуоле в микроволновой печи, как описано в Liu & Zhang, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 6093-6 и представлено на схеме реакции 11.

Схема 11



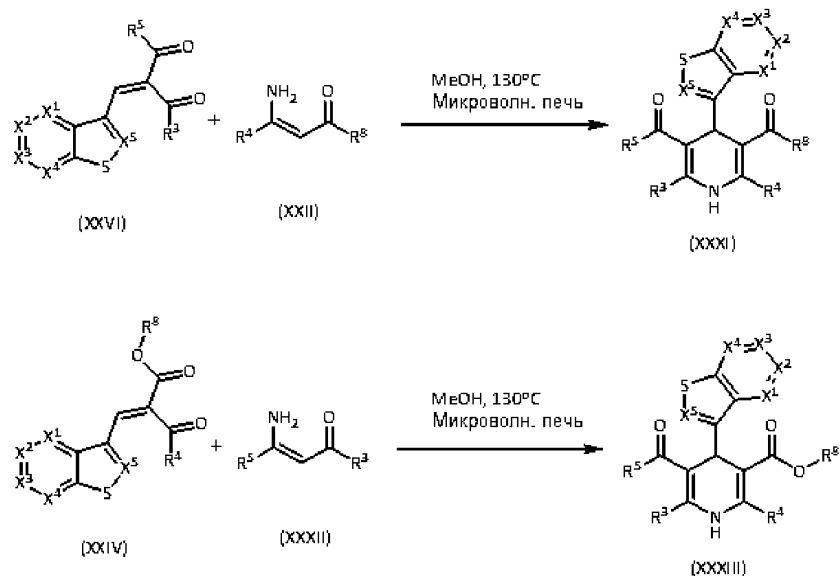
Дигидропиридины формулы (XXVII) и (XXVIII) можно получать с помощью 3-компонентного синтеза Ганча посредством нагревания продуктов реакции Кневенагеля (XXVI) с 1,3-дикарбонильными соединениями (XIV), (XXI) или (XXIX) и аммиаком в спиртах, таких как, например, изопропанол, этанол или 2,2,2-трифторэтанол, как показано на схеме реакции 12. Вместе аммиака, для синтеза дигидропиридинов формулы (XXVII), (XXVIII) и (XXX) можно использовать NH_4OAc в MeOH в микроволновой печи.

Схема 12



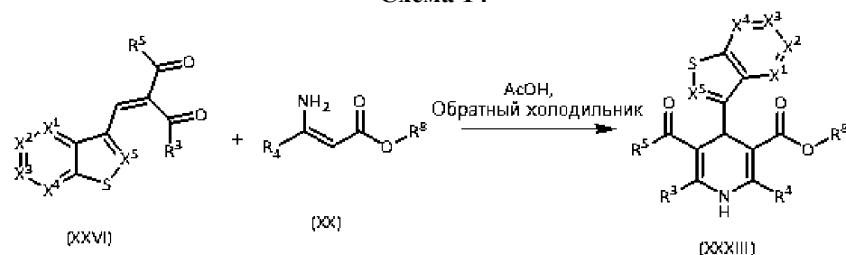
Другим способом получения дигидропиридинов (XXXI) и (XXXII) является нагревание продуктов реакции Кневенагеля (XXVI) или (XXIV) с енаминами (XXII) или (XXXII), соответственно, в метаноле в микроволновой печи (схема 13).

Схема 13



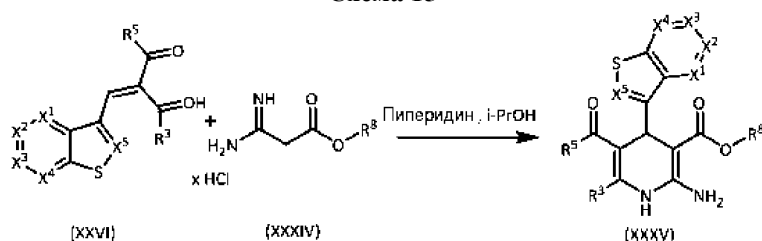
Дигидропиридины формулы (XXXIII) также можно получать посредством нагревания продуктов реакции Кневенагеля (XXVI) и енаминов (XX) в AcOH , как показано на схеме реакции 14.

Схема 14



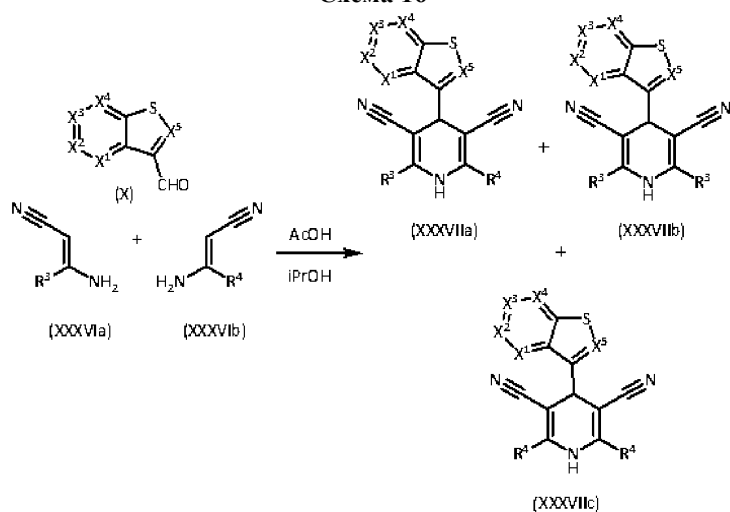
Дигидропиридины формулы (XXXV) (используемые в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I), где R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$) можно синтезировать посредством нагревания продукта реакции Кневенагеля (XXVI) и амидина (XXXIV) с пиперидином в изопропанол, как показано на схеме реакции 15.

Схема 15

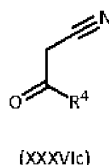


Дигидропиридиновый остов можно собирать без предшествующего образования продукта реакции Кневенагеля. Например, соединения формулы (I), в которых R^1 и R^2 представляют собой $-\text{CN}$, можно синтезировать посредством нагревания альдегида (X) и енаминов (XXXVIa) и (XXXVIb) с уксусной кислотой в изопропанол, как показано на схеме реакции 16. Если R^3 не является таким же, как R^4 , получают смеси дигидропиридинов (XXXVIIa), (XXXVIIb) и (XXXVIIc), которые необходимо разделять, например, посредством хроматографии на колонках.

Схема 16



В варианте описанного выше способа один из енаминов, например, (XXXVIb), можно заменять кетоном, например, (XXXVIc), для получения той же смеси дигидропиридинов (XXXVIIa), (XXXVIIb) и (XXXVIIc).



Условия реакции, приведенные выше на схеме 16 (нагревание с уксусной кислотой в спиртах, таких как, например, изопропанол, необязательно, в присутствии субстехиометрических количеств пиперидина), можно использовать в более широком масштабе для синтеза дигидропиридинов формулы (I), в которых R^1 представляет собой $-\text{CHO}$, $-\text{COR}^5$ или $-\text{CN}$, и R^2 выбран из $-\text{COR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ (где n представляет собой 1 или 2), $-\text{COOR}^8$ и $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, при условии, что альдегид (X) (например, бензо[b]тиофен-3-карбальдегид) реагирует с:

(а) двумя енаминами, в качестве неограничивающих примеров, соединениями формулы (XX),

(XXII), (XXIII), (XXXII) или (XXXVIa/b), или

(b) одним енамином, в качестве неограничивающих примеров, соединениями формулы (XX), (XXII), (XXIII), (XXXII) или (XXXVIa/b), и 1,3-дикарбонильным соединением, в качестве неограничивающих примеров, соединениями формулы (XIV), (XXV) или (XXIX).

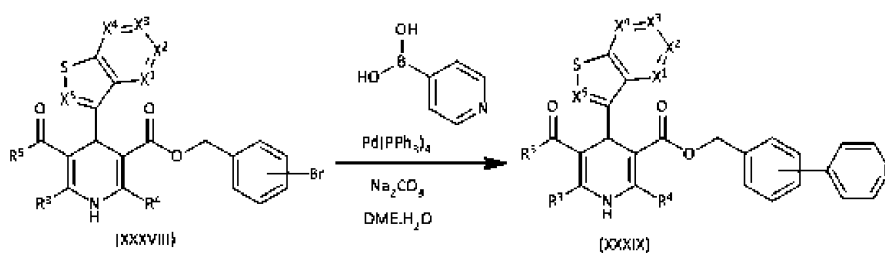
Описанные выше енамины также можно получать *in situ*, что приводит к еще одному варианту синтеза Ганча дигидропиридинового остова, в котором соединения формулы (I) получают в ходе 4-компонентной реакции посредством нагревания альдегида (например, бензо[b]тиофен-3-карбальдегида), двух 1,3-дикарбонильных соединений (например, соединений формулы (XIV), (XXV) или (XXIX)) и водного раствора аммиака в спиртах (например, этаноле).

Описанные выше способы синтеза 1,4-дигидропиридинового остова являются вариантами хорошо описанной реакции Ганча, обзор которой представлен, например, в "Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines", A. Saini et al., J Sci Ind Res 2008, 67, 95-111.

Дигидропиридины формулы (I), несущие атомы галогена, такие как -Br, на ароматическом кольце, можно дополнительно дериватизировать посредством катализируемых металлами реакций сочетания, в которых атом галогена заменяют, например, арилом, гетероарилом или небольшими алкильными группами (реакции сочетания Сузуки), аминами (реакции сочетания Бухвальда-Хартвига) или цианогруппой (реакции сочетания с использованием Zn).

Например, галоген-замещенные бензильные сложные эфиры формулы (XXXVIII) можно подвергать реакции сочетания с пиридинилбороновой кислотой (или другими гетероарил-, фенил- или алкилбороновыми кислотами) посредством нагревания обоих компонентов с палладиевым катализатором, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладием, и основанием, например карбонатом калия, в смеси 3:1 DME и воды для получения дигидропиридина (XXXIX), как показано на схеме 17.

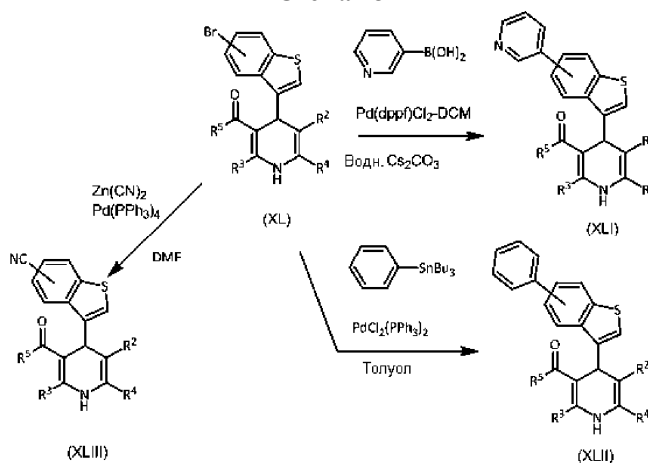
Схема 17



В другом примере бензотиофены формулы (XL), замещенные атомами галогена, как показано на схеме 18, можно превращать в соединения формулы (XLI) посредством реакции сочетания Сузуки с пиридилбороновой кислотой с использованием катализатора (например, Pd(dppf)Cl₂*DCM) и водного Cs₂CO₃ в дихлорметане при температуре кипения. В другом примере при сочетании галоген-замещенных бензотиофенов (XL) со станнанами, подобными, например, трибутил(фенил)станнану, с использованием катализаторов, таких как дихлорид бис(трифенил-фосфин)палладия(II) в горячем толуоле (2 мл) получают соединения формулы (XLII).

Атом брома в бензотиофенах (XL), показанных на схеме 18, можно заменять цианогруппой посредством нагревания с Zn(CN)₂ и Pd(PPh₃)₄ в DMF для получения дигидропиридинов формулы (XLIII).

Схема 18



Фармакологическая активность.

Связывание с андрогеновым рецептором крысы.

Анализ осуществляли по инструкциям к набору для конкурентного анализа AR PolarScreen (зеленый) (Life Technologies, кат. № A15880). В кратком изложении, тест основан на измерении изменений поляризации флуоресценции, анализируемых с помощью Fluormone AL Green. Таким образом, когда

Fluormone связывается с рецептором, наблюдают поляризацию флуоресценции, уменьшающуюся, когда лиганд конкурирует за участок связывания рецептора, и Fluormone вытесняется.

Значения ингибирования для каждого из соединений измеряют в двух параллелях при 1 и 10 мкМ и планшет инкубируют в течение 4 ч при RT. Поляризацию флуоресценции измеряют с помощью спектрофотометра для считывания планшетов Tecan Infinite M1000 Pro ($\lambda_{возб.}=485$ нм, $\lambda_{эм.}=535$ нм). Для получения кривой доза-эффект и вычисления мощности ингибирования (выражаемой как IC_{50}) для AR получали серию разведений 1:10 в 1-кратном буфере от 10 мкМ до 0,1 нМ для каждого соединения.

Связывание с андрогеновым рецептором человека.

Исследования связывания радиолиганда осуществляли на эндогенно экспрессируемом андрогеном рецепторе человека с использованием линии клеток рака предстательной железы LnCap. Тест основан на измерении радиоактивно меченого лиганда AR [3H]-метилтриенолона, вытесняемого увеличивающимися концентрациями тестируемого соединения. Тест осуществляют в 96-луночных планшетах (Falcon, #353072). Для оценки общего и неспецифического связывания радиолиганда с рецептором также необходимы положительные и отрицательные контроли на каждом анализируемом планшете. Клетки (60000 на лунку) инкубировали в течение 24 ч перед проведением эксперимента при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Среду заменяли буфером для анализа (RPMI-640 (ATCC #30-2001), дополненным 0,1% бычьим сывороточным альбумином (Sigma #8806-56) и ацетонидом триамцинолона (Sigma #T6501)). В лунки добавляли соединения в желаемых концентрациях и [3H]-метилтриенолон (Perkin Elmer #NET590).

Таблица 1

Условия анализа

	Образец	Неспецифическое связывание	Общее связывание
Буфер для анализа	80 мкл	80 мкл	90 мкл
Соединение (10-кратное)	10 мкл		
[3H]-метилтриенолон (20 нМ)	10 мкл	10 мкл	10 мкл
Тестостерон (200 мкМ)		10 мкл	

Для получения кривой доза-эффект и вычисления мощности ингибирования (выражаемой IC_{50}) для AR получали серию разведений 1:10 в 1-кратном буфере от 10 мкМ до 0,1 нМ для каждого соединения.

Клетки инкубировали в течение 2 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂, а затем дважды промывали ледяным HBSS. Затем клетки лизировали солубилизирующим буфером (сбалансированным солевым раствором Хэнкса (HBSS, Sigma # H6648), 0,5% додецилсульфатом натрия 0,5% (SDS, Sigma #L7390-500G, лот № 078K0102) и 20% глицерина (Sigma Aldrich, #G2025) в течение 30 мин при RT. Из каждой лунки брали аликваты 75 мкл, переносили в 96-луночный гибкий планшет (Perkin Elmer, #1450-401) и смешивали с 100 мкл сцинтилляционной смеси (OptiPhase SuperMix, PerkinElmer, #1200-439). Планшеты встряхивали в течение 60 мин и измеряли радиоактивность с помощью бета-сцинтилляционного счетчика (Microbeta Trilux, Perkin Elmer).

Конкурентное связывание с глюкокортикоидным рецептором человека IM-9 (GR IM-9).

Анализ конкурентного связывания с глюкокортикоидным рецептором осуществляли в полипропиленовом 96-луночном планшете. В каждой лунке инкубировали 100 мкг цитозоля из линии клеток IM-9, 1,5 нМ [3H]-дексаметазона (71 Ки/ммоль, 1 мКи/мл, Perkin Elmer NET1192001MC), исследуемые соединения и стандарт. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ триамцинолона (Sigma Aldrich T6376).

Реакционную смесь (общий объем: 200 мкл/лунку) инкубировали при 4°C в течение 6 ч, 180 мкл переносили в 96-луночный планшет GF/B (Millipore, Madrid, Spain), предварительно обработанный 0,5% PEI и обработанный связывающим буфером (TES 10 mM, 10 mM молибдата натрия, ЭДТА 1 mM, pH 7,4, 20 mM 2-меркаптоэтанол, 10% глицерина), затем фильтровали и промывали шесть раз 250 мкл промывочного буфера (TES 10 mM, 10 mM молибдата натрия, ЭДТА 1 mM, pH 7,4, 20 mM 2-меркаптоэтанол, 10% глицерина) перед измерением с помощью бета-сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Spain).

Функциональный анализ рецептора AR.

Клетки MDA-MB-453 культивировали в DMEM (ATCC, № 30-2002), 10% FBS, 1% пенициллина, 1% стрептомицина, 75 мкг/мл гентамицина.

За день до проведения анализа клетки трипсинизировали и высевали на 384-луночный планшет (Greiner, № 781098) (8000 клеток/лунку) в 50 мкл полной среды для культивирования. Клетки хранили при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение ночи.

Среду заменяли 50 мкл полной среды для выращивания с 0,1% FBS. Соединения распределяли с помощью Echo 550 (Labcyte) и инкубировали в течение 24 ч. при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Антагонистический эффект измеряли в присутствии 1 нМ DHT.

После инкубации удаляли среду для анализа и в каждую лунку добавляли 20 мкл 1-кратного лизирующего буфера Promega. Планшет инкубировали в течение 15 мин при RT, быстро замораживали до -80°C и размораживали до комнатной температуры. В каждую лунку добавляли 50 мкл субстрата люциферазы (E4550, Promega) и измеряли люминесценцию (время интегрирования 1000 мс) с помощью многоканального ридера EnSpire (Perkin Elmer).

Результаты.

В таблице показано связывание некоторых соединений по настоящему изобретению в разных анализах.

Пример	Флуоримметрический анализ связывания с AR	AR LNCaP	GR IM-9	KB антагониста AR
	крысы			
A1	A			
A2	B			
A3	A			
A10	A			
B6	B	C	B	B
B12	C	C		A
B18	A			
B21	B	C		B
C1	B			
C2	B	C	B	B
C3	A			
C6	B	B	A	
C7	B			
C10	C			B
C14	B	A	B	
C19	C			
C20	B	B		
C21	A			
C23	A			
C24	A	A	A	C
C26	A			
C27	C			
C28	B			
C29	A			
C32		C		
C34		C	A	
C35	B		A	
C36		B	A	C
C37		A	A	
C38		A		
C39		B	A	C
C41		C	B	B
C42		C	A	A

C43		C	B	A
C44		C	B	B
C45		C		
C46		B	A	B
C47		B	A	
C48		C	B	B
C52	B			B
C53		A		
C56		B	A	
C57				B
C58		A	A	B
C60				B
C61			C	B
C62				B
C64			C	B
C65		C	A	B
C66		B	A	A
C67		A	A	A
C68			C	
C71		C	A	C
C72		C	A	C
C73		C	A	C
C74			B	C
C75			B	C
C76		C	A	
C77			B	
C78		C	B	
C79			A	C
C80			C	C
C81			A	
C82			A	
C83			B	
C84			A	
C85			C	

C86			B	
C91			A	
C92			A	
C93			B	
C94			A	
C95			A	
C96			B	
C97			A	
C98			B	
C99			B	
C100			A	
C101			A	
C102			B	
C103			A	
C104			A	
C105			B	
C106			B	
C107			A	C
C108			A	C
C109			A	
C110			A	
C111			A	
C112		B	A	
C113		B	A	
C114			C	
C115			C	
C116			B	
C117		B	A	B
C118		A	A	B
C119		C	A	B
C120		B	A	
C121		C	B	
C122			B	A
C123		A	A	

D1	A	B	C	
D2	C			
D3	A			
D5			A	
D6			B	C
D7			A	C
D8			A	
D10			A	
D11			A	
D12			A	
D13			A	
D14			C	
D15			B	
D16			A	
D17			A	
D18			A	
D19			A	
D20			B	
D21			A	
D22		C	A	
D23		B	A	
D24		B	A	B
D25		C	A	
D26		B	B	
D27		B	A	B
D28			B	
D29		B	A	
D30		B	A	B
D31		B	A	B
D32		B	A	B
D33		B	A	
D34		B	A	
D35		B	B	
D36		B	A	

D37		B	A	B
D38		B	A	
D39		B	A	B
D40		B	A	
D41		B	A	A
D42		B	A	
D43		B	A	C
D44			A	
D45		B	A	
D46		C	A	C
D47		B	A	C
D48			A	
D49		A	A	
D50			A	
D51			A	
D52			A	
D53			A	
D54			A	
D55			A	
D56			A	
E1	A	A		
G1	A	A		
G2	C			
G3	C			
G4	C			
H1	A			
H2	A			
H3	C			
H4	C			
H5	C			
H6	C			
H7	C			
H8	C			
H9	C			

H10	C			
H11	C			
H12	C			
H13	C			
H14	C			
H15	A	B		
I2		B	B	
J1	A			
J2	A			
J3	B			
J6	C			
J10	B			
J11	A			
J12	A			
J13	C			
J14	C			
J15	C			
J16	C			
J17	C			
J18	C			
J19	C			
J20	B			
J21	A	A		
J22	A	A	A	
J23	A	A	B	C
J24	C			
J25		B		
J25-a			B	
J26		A	A	B
J27		C	C	
J28		A	A	
J28-a		B	A	
J29		B		
J30		C		

J31		C	A	
J32		C		B
J33		B		B
J34				B
J36			C	
J38				B
J40		C		
J41		A	A	B
J42		B	A	A
J42-a			B	
J43			A	B
K1	B			
K2	C			
L1		C	A	B
L2		C	A	B
L3		A	A	B
L4		A	A	B
L5			A	C
L7			B	C
L8	C			
L9				B
L12			B	
L13			B	
L14			C	
M1	C			
N1			C	

Диапазон:

A: $IC_{50} < 100$ нМ;

B: 100 нМ $< IC_{50} < 1$ мкМ;

C: $IC_{50} > 1$ мкМ.

Как можно видеть из результатов, представленных в табл. 1, соединения по настоящему изобретению являются модуляторами ядерного рецептора, выбранного из андрогенового рецептора и глюкокортикоидного рецептора.

Производные по настоящему изобретению можно использовать в лечении или профилактике заболеваний, как известно, восприимчивых к улучшению посредством лечения модулятором андрогенового рецептора и глюкокортикоидного рецептора, таких как рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, рак желудка, рак легких, рак молочной железы, рак толстого кишечника, колоректальный рак, рак яичников, и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующие злокачественные новообразования, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, синдром поликистоза яичников (PCOS), выпадение волос, гирсутизм, акне, гипогонадизм, заболевания с мышечной атрофией и кахексия, синдром Кушинга, вызываемое антипсихотическими лекарственными средствами увеличение массы, ожирение, посттравматическое стрессовое расстройство и алкоголизм. Таким образом, производные по изобретению, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, можно использовать в способе лечения нарушений человека, включающем введение индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества производного дигидропиридина по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента, по меньшей мере, производное дигидропиридина формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с другими терапевтическими средствами, как указано выше, и с фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как носитель или дилуэнт. Активный ингредиент может составлять от 0,001 до 99% по массе, предпочтительно от 0,01 до 90% по массе композиции в зависимости от природы состава и того, необходимо ли ее дополнительно разводить перед использованием. Предпочтительно, композиции получают в форме, подходящей для перорального, местного, назального, ректального, чрескожного или инъекционного введения.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, смешиваемые с активным соединением или солями такого соединения для получения композиций по настоящему изобретению, хорошо известны сами по себе, и конкретные используемые эксципиенты будут зависеть, помимо прочего, от предполагаемого способа введения композиций.

Композиции по настоящему изобретению, предпочтительно, адаптированы для инъекционного и перорального введения. В этом случае, композиции для перорального введения можно получать в форме таблеток, таблеток с замедленным высвобождением, сублингвальных таблеток, капсул, ингаляционных аэрозолей, ингаляционных растворов, сухих порошков для ингаляций или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, все из которых содержат соединение по изобретению; такие препараты можно получать способами, хорошо известными в этой области.

Дилуэнты, которые можно использовать в получении композиций, включают жидкие и твердые дилуэнты, совместимые с активным ингредиентом, при желании, вместе с красителями или вкусовыми добавками. Таблетки или капсулы могут содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, адаптированная для перорального использования, может находиться в форме растворов или суспензий. Растворы могут являться водными растворами растворимой соли или другого производного активного соединения вместе, например, с сахарозой для получения сиропа. Суспензии могут содержать нерастворимое активное соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с водой, суспендирующим средством или вкусовой добавкой.

Композиции для парентеральной инъекции можно получать из растворимых солей, которые можно лиофилизировать или не лиофилизировать и можно растворять в не содержащих пирогены водных средах или другой подходящей парентеральной инъекционной жидкости.

Эффективные дозы, как правило, находятся в диапазоне 2-2000 мг активного ингредиента в сутки. Суточную дозу можно вводить за один или более раз, предпочтительно от 1 до 4 раз в сутки.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Они представлены исключительно в иллюстративных целях и никоим образом не ограничивают объем изобретения. Синтез соединений по изобретению проиллюстрирован следующими примерами, включающими получение промежуточных соединений, никоим образом не ограничивающими объем изобретения.

Примеры

Общие сведения.

Реагенты, растворители и исходные материалы приобретали в коммерческих источниках и использовали без дополнительной очистки. Все реакции проводили в атмосфере воздуха и с безводными растворителями, если не указано иначе. Термин "концентрирование" относится к выпариванию под вакуумом с использованием ротационного испарителя Büchi Rotavapor. Если указано, продукты реакции очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (40-63 мкм) с использованием указанной системы растворителей. Выходы относятся к выделенным соединениям, чистота которых оценивается как >95%, что определяют посредством ¹H ЯМР. Все дигидропиридины получали в виде рацемических смесей.

Масс-спектрометрию осуществляли с помощью спектрометра Varian MAT-711 способами EI и ESI. Эксперименты с использованием ВЭЖХ осуществляли с помощью устройства LaChrom Elite L-2350 (силикагелевая колонка Sunfire 5 мкм, 4,6 мм×150 мм), оборудованного диодно-матричным детектором L-2455. Анализ ВЭЖХ-MS осуществляли с помощью устройства Gilson, оборудованного поршневым насосом Gilson 321, вакуумным дегазатором Gilson 864, инъекционным модулем Gilson 189, делителем 1/1000 Gilson, насосом Gilson 307, детектором Gilson 170 и детектором Thermoquest Fennigan aQa.

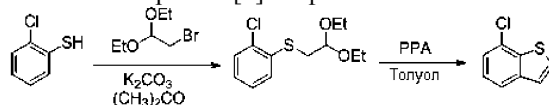
Эксперименты с использованием ядерного магнитного резонанса ¹H и ¹³C осуществляли с помощью спектрометров Varian Inova 500 МГц или Varian Mercury 300 или 400 МГц ЯМР. Регистрировали химические сдвиги относительно сигнала дейтерированного растворителя или тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта.

Константы связи J приведены в герцах (Гц), и мультиплетность являлась следующей: с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, м=мультиплет или их комбинации.

Получение промежуточных соединений

Общий способ аа.

Промежуточное соединение 1: 7-хлорбензо[b]тиофен



К раствору 2-хлорбензолтиола (1,53 г, 10,58 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (2,4 мл, 15,87 ммоль, 1,5 экв.) в ацетоне (10 мл) добавляли карбонат калия (3,65 г, 26,45 ммоль, 2,5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин, а затем добавляли 0,5 экв. 2-бром-1,1-диэтоксиэтана. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-

хроматографии на силикагеле с использованием гексана/диэтилового простого эфира (2%) в качестве элюента для получения (2-хлорфенил)(2,2-диэтоксиэтил)сульфана в виде светло-желтого масла (2,71 г, 97%).

К раствору полифосфорной кислоты (6,0 г, 51,97 ммоль, 9 экв.) в толуоле (15 мл) при интенсивном перемешивании добавляли раствор (2-хлорфенил)(2,2-диэтоксиэтил)сульфана (1,5 г, 5,77 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при температуре кипения в течение 5 ч, а затем наливали в ледяную воду (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь промывали толуолом, насыщенным водным раствором бикарбоната и соляным раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана в качестве элюента (как описано в WO 2009/008992 A2) для получения 7-хлорбензо[*b*]тиофена в виде светло-желтого масла (0,68 г, 70%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -*d*) δ (м.д.): 7,77-7,71 (м, 1H), 7,50 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H).

Промежуточное соединение 2: 7-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен.

Титульное соединение в виде светло-желтого масла (0,44 г, 41%) получали общим способом аа.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -*d*) δ (м.д.): 8,00 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,51-7,37 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3 -*d*) δ (м.д.): -63,13 (CF_3).

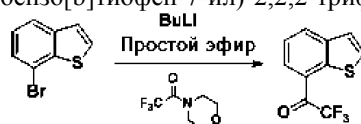
Промежуточное соединение 3: 7-фторбензо[*b*]тиофен.

Титульное соединение в виде желтого масла (1,78 г, 52%) получали общим способом аа.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -*d*) δ (м.д.): 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,07 (дд, $J=9,8, 8,0$ Гц, 1H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3 -*d*) δ (м.д.): -115,37 (CF).

Промежуточное соединение 4: 1-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он

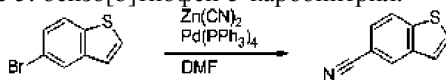


Это соединение синтезировали модифицированным способом из J. Med. Chem. 2002, 45, 4038-4046. 7-бромбензо[*b*]тиофен (1,0 г, 4,69 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диэтиловом простом эфире (25 мл) и охлаждали при -40°C . Затем по каплям добавляли 1,6 М *n*-бутиллитий (3,23 мл, 5,16 ммоль, 1,1 экв.) и раствор нагревали до 0°C за 1 ч. Раствор охлаждали до -60°C и частями добавляли раствор 2,2,2-трифтор-1-морфолиноэтан-1-она (0,86 г, 4,69 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом простом эфире (5 мл). Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 7 ч, а затем нагревали до комнатной температуры. Раствор гидролизовали насыщенным NH_4Cl (5 мл), промывали NH_4Cl (3 раза, 5 мл) и водой (3 раза, 5 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилгексана:этилацетата (10:1) в качестве элюента для получения светло-желтого твердого вещества (0,98 г, 91%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,20 (ддд, $J=7,9, 4,5, 1,4$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=5,5$ Гц, 1H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-69,54 (с, CF_3).

Промежуточное соединение 5: бензо[*b*]тиофен-5-карбонитрил.



Газообразным азотом барботировали смесь 5-бромбензо[*b*]тиофена (510 мг, 2,34 ммоль) и цианида цинка (299 мг, 2,49 ммоль) в сухом DMF (3 мл) в течение 5 мин. Добавляли тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (0) (153 мг, 0,13 ммоль), пробирку запаивали и перемешивали смесь при 90°C в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и экстрагировали фильтрат с использованием AcOEt и NaHCO_3 . Органическую фазу концентрировали и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (выход: 82%).

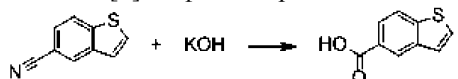
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =7,58 (дд, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,43 (д, 1H).

Промежуточное соединение 6: бензо[*b*]тиофен-7-карбонитрил.

Титульное соединение синтезировали способом, описанным выше для бензо[*b*]тиофен-5-карбонитрила.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ =7,59 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H).

Промежуточное соединение 7: бензо[*b*]тиофен-5-карбоновая кислота.

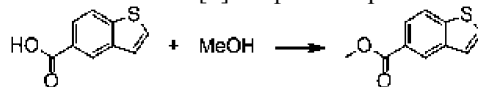


К раствору бензо[*b*]тиофен-5-карбонитрила (400 мг, 2,51 ммоль) в MeOH (40 мл), частями добавляли KOH (2,0 г, 35 ммоль) и 10 мл воды и перемешивали смесь при 80°C в течение 36 ч. После подкисления с помощью 2Н HCl (pH 4-5), твердое вещество отфильтровывали и промывали пентаном для получе-

ния титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (390 мг, 87%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,58 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 12,11 (с, 1H).

Промежуточное соединение 8: метил-бензо[*b*]тиофен-5-карбоксилат.



Бензо[*b*]тиофен-5-карбоновую кислоту (390 мг, 2,19 ммоль) нагревали с обратным холодильником в насыщенной HCl в MeOH (30 мл) в течение 24 ч. После выпаривания растворителя (340 мг, 76%) получали метиловый сложный эфир.

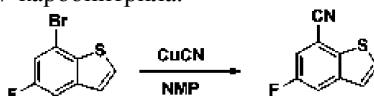
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=3,85 (с, 3H), 7,59 (дд, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,44 (д, 1H).

Промежуточное соединение 9: 5-фторбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрил.

Синтез 7-бром-5-фторбензо[*b*]тиофена.

Общим способом аа получали титульное соединение в виде светло-желтого масла (1,02 г), которое использовали в таком виде на следующей стадии.

Синтез 5-фторбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила.



Раствор 7-бром-5-фторбензо[*b*]тиофена (1,02 г, 4,41 ммоль, 1,0 экв.) и цианида меди (0,590 г, 6,62 ммоль, 1,5 экв.) в *N*-метил-2-пирролидоне (12 мл) перемешивали в течение 2 дней в запаянной пробирке при 200°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, наливали в насыщенный водный NaHCO₃ (30 мл) и держали при 4°C в течение 60 мин. Твердое вещество отфильтровывали и растворяли в смеси 40 мл NH₄OH (28%)/NH₄Cl (насыщенного) (1:1) и этилацетата (60 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Затем ее промывали этилацетатом (3 раза), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/диэтилового простого эфира (2%) в качестве элюента для получения 5-фтор-3-формилбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила в виде белого твердого вещества (0,23 г, 29%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,73 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=5,5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 10: 4-фторбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрил.

Титульное соединение получали посредством 2-стадийного синтеза, как описано выше для промежуточного соединения 9, в виде белого твердого вещества (0,33 г).

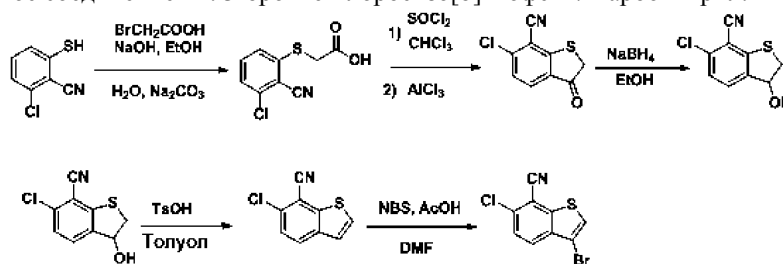
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,70 (дд, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 11: 5,7-дихлорбензо[*b*]тиофен.

Титульное соединение в виде светло-желтого масла (1,57 г) получали общим способом аа.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,78 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H).

Промежуточное соединение 12: 3-бром-6-хлорбензо[b]тиофен-7-карбонитрил.



К раствору 2-хлор-6-меркаптобензонитрила (1,5 г, 8,84 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0,35 г, 8,84 ммоль, 1,0 экв.) в воде (7 мл). Затем добавляли раствор 2-бромуксусной кислоты (1,35 г, 9,73 ммоль, 1,1 экв.), карбонат натрия (0,51 г, 4,86 ммоль, 0,5 экв.) в воде (8 мл), и перемешивали смесь в течение 2 ч. Корректировали pH смеси (~2) с помощью HCl (2N) и экстрагировали этилацетатом (2 раза) и DCM (2 раза). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, получая 2-((3-хлор-2-цианопенилтио)уксусную кислоту в виде желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,51-7,44 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,83 (вр.с, 1H).

К раствору 2-((3-хлор-2-цианофенил)тио)уксусной кислоты (2,0 г, 8,78 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (60 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,96 мл, 13,18 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C, когда частями добавляли хлорид алюминия (10,54 г, 79,06 ммоль, 9 экв.). Смесь перемешивали при RT в течение ночи, охлаждали до 0°C перед до-

бавлением воды, а затем экстрагировали этилацетатом (3 раза). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (4:1) в качестве элюента для получения 6-хлор-3-оксо-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила (1,53 г, 83%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,48 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,95 (с, 2H).

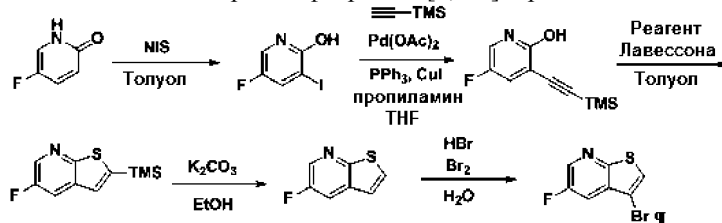
Раствор 6-хлор-3-оксо-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила (1,53 г, 7,79 ммоль, 1,0 экв.) и борогидрида натрия (0,32 г, 8,57 ммоль, 1,1 экв.) в этаноле (60 мл) перемешивали в течение 1 ч при РТ, концентрировали, перерастворяли в этилацетате и промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения 6-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 6-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила (7,79 ммоль, 1,0 экв.) и *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,15 г, 78 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (6:1) в качестве элюента для получения 6-хлорбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила (1,26 г, 83%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,93 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=5,5$ Гц, 1H).

Раствор 6-хлорбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила (1,26 г, 6,50 ммоль, 1,0 экв.), *N*-бромсукцинимид (1,74 г, 9,76 ммоль, 1,5 экв.), уксусной кислоты (0,04 мл, 0,64 ммоль, 0,1 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) нагревали при 130°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом (3 раза). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (8:1) в качестве элюента для получения 3-бром-6-хлорбензо[*b*]тиофен-7-карбонитрила (1,33 г, 75%).

Промежуточное соединение 13: 3-бром-5-фтортиено[2,3-*b*]пиридин.



К раствору 5-фторпиридин-2(1H)-она (1,0 г, 8,84 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (20 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (1,99 г, 8,84 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 90°C, затем охлаждали до РТ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (2:1) в качестве элюента для получения 5-фтор-3-йодпиридин-2-ола в виде желтого твердого вещества (1,4 г, 65%).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 11,81 (с, 1H), 10,99 (уш.с, 1H), 8,18 (дд, $J=7,2$, 3,1 Гц, 1H), 7,65 (т, $J=3,1$ Гц, 1H).

Раствор 5-фтор-3-йодпиридин-2-ола (0,5 г, 2,06 ммоль, 1 экв.), ацетата палладия (0,005 г, 0,02 ммоль, 0,01 экв.), трифенилфосфина (0,011 г, 0,041 ммоль, 0,02 экв.), йодида меди (0,008 г, 0,041 ммоль, 0,02 экв.) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) барботировали газообразным аргонem в течение 5 мин. Затем добавляли триметилсилилацетилен (0,43 мл, 3,10 ммоль, 1,5 экв.) и пропиламин (0,34 мл, 4,13 ммоль, 2 экв.) и перемешивали смесь при 38°C в течение 60 мин, концентрировали, переносили в этилацетат и промывали сегнетовой солью (2 раза), 0,1 Н соляной кислотой (2 раза) и насыщенным бикарбонатом натрия (2 раза). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (2:1) в качестве элюента для получения 5-фтор-3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ола в виде светло-желтого масла (0,263 г, 61%).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 13,57 (уш.с, 1H), 7,60 (дд, $J=7,6$, 3,1 Гц, 1H), 7,39 (т, $J=3,1$ Гц, 1H), 0,26 (с, 9H).

К раствору 5-фтор-3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ола (0,26 г, 1,25 ммоль, 1 экв.) в сухом толуоле (10 мл) добавляли реагент Лавессона (0,025 мл, 0,63 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 60 мин, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилгексана/этилацетата (7:1) в качестве элюента для получения 5-фтор-2-((триметилсилил)тиено[2,3-*b*]пиридина в виде желтого твердого вещества (0,22 г, 76%).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 3,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,95 (дд, $J=9,0$, 2,4 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), -4,37 (с, 9H).

К раствору 5-фтор-2-((триметилсилил)тиено[2,3-*b*]пиридина (0,22 г, 0,96 ммоль, 1 экв.) в этаноле (4 мл) добавляли карбонат калия (0,332 г, 2,40 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 60 мин. Затем твердое вещество отфильтровывали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали, переносили в этилацетат, промывали водой (2 раза) и соляным раствором (2 раза), сушили (Na_2SO_4) и

концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (20:1) в качестве элюента для получения 5-фтортиено[2,3-*b*]пиридина в виде светло-желтого масла (0,111 г, 75%).

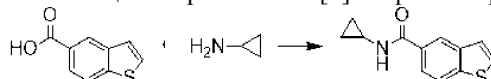
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,0 Гц, 1H).

К раствору 5-фтортиено[2,3-*b*]пиридина (0,78 г, 5,12 ммоль, 1 экв.) в воде (8 мл) добавляли бромистоводородную кислоту (5,22 мл, 46,09 ммоль, 9 экв.) и бром (0,39 г, 7,68 ммоль, 1,5 экв.) и эту смесь перемешивали при 55°C в течение 20 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали насыщенным бикарбонатом натрия, затем переносили в этилацетат, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 раза), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (20:1) в качестве элюента для получения 3-бром-5-фтортиено[2,3-*b*]пиридина в виде светло-желтого масла (0,73 г, 62%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,51 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H).

Общий способ а.

Промежуточное соединение a1: N-циклопропилбензо[*b*]тиофен-5-карбоксаимид



К раствору бензо[*b*]тиофен-5-карбоновой кислоты (700 мг, 3,93 ммоль), EDC*HCl (1130 мг, 5,89 ммоль), HOBT (601 мг, 3,93 ммоль) в 15 мл DMF при 5°C добавляли циклопропиламин (336 мг, 5,89 ммоль) и DIPEA (1270 г, 9,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Раствор наливали в насыщенный NaHCO₃ и осадок промывали три раза холодной водой и один раз пентаном для получения желаемого амидного производного (700 мг, 82%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,60 (м, 2H), 0,71 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,46 (д, 1H).

Следующие производные синтезировали описанным выше общим способом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение a2: N-(циклопропилметил)бензо[*b*]тиофен-5-карбоксаимид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,20 (м, 2H), 0,47 (м, 2H), 1,05 (м, 1H), 3,14 (м, 2H), 7,49 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,18 (дд, 1H), 8,30 (т, 1H), 8,42 (д, 1H).

Промежуточное соединение a3: бензо[*b*]тиофен-5-ил-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=2,15 (с, 3H), 2,29 (м, 4H), 3,41 (м, 4H), 7,47 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,15 (дд, 1H), 8,50 (д, 1H).

Промежуточное соединение a4: бензо[*b*]тиофен-5-ил-(морфолино)метанон.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=3,49 (м, 4H), 3,65 (м, 4H), 7,47 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,15 (дд, 1H), 8,50 (д, 1H).

Промежуточное соединение a5: N-циклопропилбензо[*b*]тиофен-7-карбоксаимид.

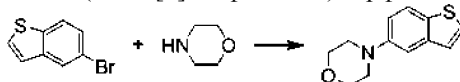
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ=0,62 (м, 2H), 0,74 (м, 2H), 2,91 (м, 1H), 7,47 (дд, 2H), 7,81 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 8,69 (д, 1H).

Промежуточное соединение a6: бензо[*b*]тиофен-7-ил-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ=2,19 (с, 3H), 2,28 (д, 4H), 3,42 (т, 4H), 7,37 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H).

Общий способ b.

Промежуточное соединение b1: 4-(бензо[*b*]тиофен-5-ил)морфолин.



Раствор 5-бромбензо[*b*]тиофена (600 мг, 2,82 ммоль), морфолина (368 мг, 4,23 ммоль), Pd₂(dba)₃ (129 мг, 0,14 ммоль), трициклогексилфосфина (119 мг, 0,42 ммоль) и NatButO (541 мг, 8,46 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) в атмосфере N₂ нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения смесь наливали в насыщенный водный NaHCO₃, экстрагировали с помощью AcOEt (3 раза), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт выделяли в виде серого твердого вещества после колоночной флэш-хроматографии (230 мг, 37%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=3,45 (м, 4H), 3,23 (м, 4H), 6,94 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,71 (д, 1H).

Следующие производные синтезировали описанным выше общим способом b и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение b2: 1-(бензо[*b*]тиофен-5-ил)-4-метилпиперазин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=2,25 (с, 3H), 2,53 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 6,93 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,68 (д, 1H).

Промежуточное соединение b3: N-бензилбензо[*b*]тиофен-5-амин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=5,06 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,81 (д, 1H).

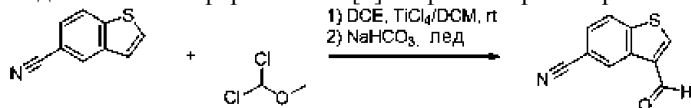
Промежуточное соединение b4: 1-(бензо[b]тиофен-7-ил)-4-метилпиперазин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,27 (с, 3H), 2,54 (м, 4H), 3,14 (м, 4H), 6,97 (д, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,71 (д, 1H).

Получение 3-формилбензо[b]тиофеновых промежуточных соединений

Общий способ с.

Промежуточное соединение c1: 3-формилбензо[b]тиофен-5-карбонитрил.



5-Цианобензо[b]тиофен (320 мг, 2 ммоль) растворяли в сухом дихлорэтано (4 мл) в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлор(метокси)метан (0,277 мл, 3 ммоль) и тетрагидрид титана (0,33 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 20 ч, затем наливали в смесь раствора NaHCO₃ и льда и экстрагировали с помощью DCM. Органические фазы объединяли и концентрировали, а остаток отфильтровывали и промывали диэтиловым простым эфиром (выход: 32%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,89 (дд, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 9,16 (с, 1H), 10,16 (д, 1H).

Следующие производные синтезировали описанным выше общим способом с и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки:

Промежуточное соединение c2: 5-фторбензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

535 мг, 90%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,42 (м, 1H), 8,21 (м, 2H), 9,09 (с, 1H), 10,11 (с, 1H).

Промежуточное соединение c3: 5-морфолинобензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=3,46 (м, 4H), 3,23 (м, 4H), 6,95 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,73 (д, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,16 (с, 1H).

Промежуточное соединение c4: 5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,19 (с, 3H), 2,49 (м, 4H), 3,25 (м, 4H), 7,23 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 10,11 (с, 1H).

Промежуточное соединение c5: 5-(бензиламино)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=4,98 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,99 (д, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,51 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).

Промежуточное соединение c6: N-циклопропил-3-формилбензо[b]тиофен-5-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,60 (м, 2H), 0,71 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,56 (дд, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

Промежуточное соединение c7: N-(циклопропилметил)-3-формилбензо[b]тиофен-5-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,27 (м, 2H), 0,52 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 8,18 (дд, 1H), 8,48 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).

Промежуточное соединение c8: 5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,16 (с, 3H), 2,29 (м, 4H), 3,41 (м, 4H), 7,97 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,11 (с, 1H).

Промежуточное соединение c9: 5-(морфолин-4-карбонил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=3,51 (м, 4H), 3,66 (м, 4H), 7,96 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).

Промежуточное соединение c10: 3-формилбензо[b]тиофен-7-карбонитрил.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,70 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,81 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,16 (с, 1H).

Промежуточное соединение c11: 7-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,91 (с, 4H), 3,30 (с, 6H), 3,49 (с, 9H), 7,16 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 10,10 (с, 1H).

Промежуточное соединение c12: 7-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=3,41 (дд, 4H), 3,49 (дд, 4H), 3,90 (с, 3H), 7,66 (м, 1H), 8,23 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

Промежуточное соединение c13: N-циклопропил-3-формилбензо[b]тиофен-7-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,64 (дт, 2H), 0,75 (тд, 2H), 2,93 (м, 1H), 7,64 (т, 1H), 8,08 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 8,84 (д, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,14 (с, 1H).

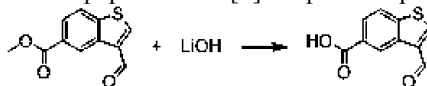
Промежуточное соединение c14: метил-3-формилбензо[b]тиофен-5-карбоксилат.

Титульное соединение синтезировали общим способом с и очищали посредством гомогенизации с н-пентаном для получения светло-коричневого твердого вещества (320 мг, 83%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=3,97 (с, 3H), 7,73 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,85 (дд, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).

Сложный эфир гидролизовали следующим образом.

Промежуточное соединение c15: 3-формилбензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота.



К раствору метил-3-формилбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (320 мг, 1,45 ммоль) в EtOH (15 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (230 мг, 9,6 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Продукт выделяли в виде светло-желтого твердого вещества после подкисления (pH 4-5) 2 Н HCl с последующей фильтрацией и промывкой пентаном (260 мг, выход 92%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,81 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,88 (дд, 1H), 9,08 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 12,45 (с, 1H).

Промежуточное соединение c16: 7-(2,2,2-трифторацетил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

Титульное соединение синтезировали общим способом с и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, получая желтое твердое вещество (0,31 г, 91%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=10,22 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,88 (т, J=7,9 Гц, 1H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-68,92 (с, CF₃).

Промежуточное соединение c17: 7-хлорбензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

Титульное соединение синтезировали общим способом с и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, получая желтое твердое вещество (0,38 г, 48%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.) δ 10,13 (с, 1H), 8,66-8,51 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H).

Промежуточное соединение c18: 7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

Титульное соединение синтезировали общим способом с и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, получая желтое твердое вещество (0,081 г, 16%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,18 (с, 1H), 8,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): -62,56 (CF₃).

Промежуточное соединение c19: 7-фторбензо[b]тиофен-3-карбальдегид.

Титульное соединение синтезировали общим способом с и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, получая желтое твердое вещество (0,27 г, 19%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,15 (с, 1H), 8,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,48 (тд, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 7,22-7,09 (м, 1H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): -115,33 (CF).

Промежуточное соединение c20: тиено[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид.

Стадия 1: 3-бром-тиено[2,3-b]пиридин (500 мг, 2,35 ммоль) и цианид меди (I) (315 мг, 3,53 ммоль) суспендировали в NMP (10 мл) и перемешивали при 200°C в течение 20 ч в атмосфере N₂. Раствор наливали в насыщенный водный NaHCO₃, фильтровали и промывали водой для получения тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила в виде серого твердого вещества (376 мг, выход 95%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,65 (м, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,75 (м, 1H), 9,04 (д, 1H).

Стадия 2: к раствору гидрида диизобутилалюминия (DIBAL) (25 мас.% в толуоле, 2,7 мл, 4,1 ммоль) в толуоле (45 мл) при -78°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор тиено[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (660 мг, 4,1 ммоль) в толуоле (4 мл). Температуру позволяли подняться до 0°C и перемешивали смесь до завершения реакции. Затем медленно добавляли воду (30 мл) и экстрагировали продукт с помощью AcOEt (3 раза), сушили над Na₂SO₄, фильтровали через силикагель и концентрировали. Титульное соединение получали в виде коричневого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (569 мг, выход 85%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,60 (м, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,80 (д, 1H), 9,08 (д, 1H), 10,06 (с, 1H).

Промежуточное соединение c21: 5-фтор-3-формилбензо[b]тиофен-7-карбонитрил.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,153 г, 58%) получали общим способом с.

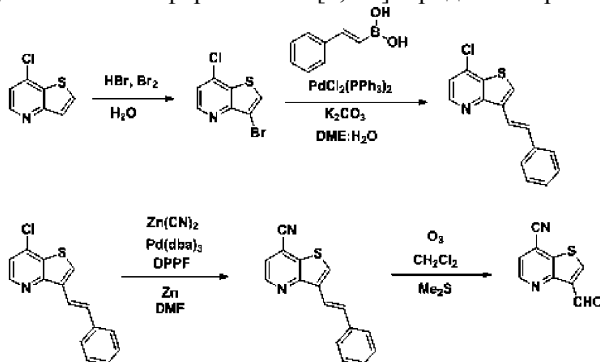
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,14 (с, 1H), 8,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,59 (д, J=9,1 Гц, 1H).

Промежуточное соединение c22: 4-фтор-3-формилбензо[b]тиофен-7-карбонитрил.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,125 г, 33%) получали общим способом с.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,40 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,82 (дд, J=8,1, 4,4 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 1H).

Промежуточное соединение с23: 3-формилтиено[3,2-b]пиридин-7-карбонитрил.



Этот альдегид получали за 4 стадии с использованием другого способа.

Первая стадия: раствор 7-хлортиено[3,2-b]пиридина (3,0 г, 17,68 ммоль, 1,0 экв.), бромистоводородной кислоты (30 мл, 265,28 ммоль, 15 экв.) и брома (2,28 мл, 44,20 ммоль, 2,5 экв.) в воде (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и NaHCO₃ добавляли до достижения pH 8. Смесь промывали этилацетатом (3 раза) и дихлорметаном (2 раза), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (15:1) в качестве элюента для получения 3-бром-7-хлортиено[3,2-b]пиридина в виде желтого твердого вещества (3,45 г, 79%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,74 (д, J=5,0, 0,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,44-7,30 (м, 1H).

Вторая стадия: к раствору 3-бром-7-хлортиено[3,2-b]пиридина (1,2 г, 4,82 ммоль, 1,0 экв.), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,338 г, 0,48 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната калия (2,0 г, 14,48 ммоль, 3 экв.) в смеси диметилового простого эфира и воды (3:1) (32 мл) добавляли (E)-стирилбороновую кислоту (0,92 г, 6,28 ммоль, 1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до RT, фильтровали через целит, промывали DCM, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (10:1) в качестве элюента для получения (E)-7-хлор-3-стирилтиено[3,2-b]пиридина в виде желтого масла (0,870 г, 66%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (д, J=16,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J=16,4 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,29 (д, J=7,1 Гц, 1H).

Третья стадия: раствор (E)-7-хлор-3-стирилтиено[3,2-b]пиридина (0,870 г, 3,20 ммоль, 1,0 экв.), цианида цинка (0,75 г, 6,40 ммоль, 2 экв.), трис(бензилиденацетон)дипалладия (0) (0,092 г, 0,16 ммоль, 0,05 экв.), 1,1'-ферроценедил-бис-(дифенилфосфина) (0,234 г, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) и цинка (0,063 мл, 0,96 ммоль, 0,3 экв.) в N,N-диметилформамиде (7 мл) перемешивали при 160°C в течение 90 мин. Смесь охлаждали до RT, фильтровали через целит, промывали DCM, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (7:1) в качестве элюента для получения (E)-3-стирилтиено[3,2-b]пиридин-7-карбонитрила в виде светло-желтого твердого вещества (0,38 г, 47%).

Четвертая стадия: смесь (E)-3-стирилтиено[3,2-b]пиридин-7-карбонитрила (0,370 г, 1,47 ммоль, 1 экв.) и DCM (10 мл) при -78°C барботировали N₂ в течение 5 мин. Затем смесь барботировали озоном в течение 15 мин и добавляли диметилсульфид (1,1 мл, 14,78 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при -78°C с барботированием азотом в течение 30 мин, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (7:1) в качестве элюента для получения 3-формилтиено[3,2-b]пиридин-7-карбонитрила в виде светло-желтого твердого вещества (0,125 г, 45%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,53 (с, 1H), 9,01 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,67 (д, J=4,7 Гц, 1H).

Промежуточное соединение с24: 3-формилбензо[b]тиофен-5,7-дикарбонитрил.

Этот альдегид получали, начиная с 5,7-дихлорбензо[b]тиофена и следуя 4-стадийному синтезу, описанному для промежуточного соединения с23, за исключением того, что реакцию цианирования проводили перед стадией бромирования.

Желтое твердое вещество (0,22 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,18 (с, 1H), 9,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение с25: 6-хлор-3-формилбензо[b]тиофен-7-карбонитрил.

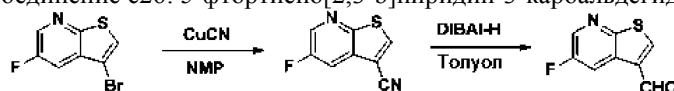
Этот альдегид получали, начиная с 3-бром-6-хлорбензо[b]тиофен-7-карбонитрила и следуя стадиям 2 и 4 синтеза, описанного для промежуточного соединения с23.

Желтое твердое вещество (0,29 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,13 (с, 1H), 8,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,8

Гц, 1H).

Промежуточное соединение с26: 5-фтортиено[2,3-б]пиридин-3-карбальдегид.



Раствор 3-бром-5-фтортиено[2,3-б]пиридина (0,73 г, 3,14 ммоль, 1,0 экв.) и цианида меди (0,42 г, 4,72 ммоль, 1,5 экв.) в N-метил-2-пирролидоне (18 мл) перемешивали в течение 2 дней в запаянной пробирке при 200°C, затем охлаждали до RT и наливали в насыщенный водный NaHCO₃ (30 мл). Эту смесь перемешивали при 4°C в течение 60 мин. Твердое вещество отфильтровывали и растворяли в смеси 40 мл NH₄OH (28%)/NH₄Cl (насыщ.) (1:1) и этилацетата (60 мл), перемешивали в течение 1 ч, а затем экстрагировали этилацетатом (3 раза). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (20:1) в качестве элюента для получения 5-фтортиено[2,3-б]пиридин-3-карбонитрила в виде белого твердого вещества (0,32 г, 56%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,1, 2,7 Гц, 1H).

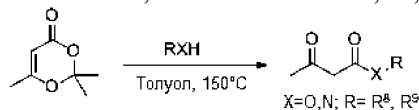
К раствору 5-фтортиено[2,3-б]пиридин-3-карбонитрила (0,32 г, 1,77 ммоль, 1 экв.) в толуоле (30 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор DIBAL-H (1,98 мл, 1,94 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле. Эту смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин, затем при -40°C в течение 6 ч и, наконец, ей позволяли нагреться до RT. После добавления воды смесь экстрагировали этилацетатом (2 раза), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (10:1) в качестве элюента для получения 5-фтортиено[2,3-б]пиридин-3-карбальдегида в виде светло-желтого масла (0,149 г, 47%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 10,05 (с, 1H), 8,63 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H).

Получение дикарбонильных промежуточных соединений

Дикарбонильные соединения синтезировали в соответствии с описанным в литературе способом, как представлено в общих способах ниже.

Общий способ d (взят из Haibin Mao et al., Chem. Int. Ed. 2013, 52, 6288-6291).



К раствору 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (1 экв.) в толуоле (5 М) при комнатной температуре добавляли соответствующий спирт или амин (1 экв.). Смесь нагревали при 150°C в течение 6 ч, затем ей позволяли охладиться до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана в качестве элюента для получения дикарбонильного соединения.

Следующие дикарбонильные соединения синтезировали общим способом d.

Промежуточное соединение d1: 2,2,2-трифторэтил-3-оксобутаноат.

Светло-коричневое масло (8,93 г, 70%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,53 (к, J=8,4 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 2,28 (с, 1H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-73,92.

Промежуточное соединение d2: N,N-диэтил-3-оксобутанамид.

Желтое масло (1,5 г, 91%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,49 (с, 2H), 3,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,28 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,15 (дт, J=10,6, 7,1 Гц, 6H).

Промежуточное соединение d3: 1-(4-метилпиперазин-1-ил)бутан-1,3-дион.

Желтое масло (1,8 г, 91%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,69-3,61 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,47-3,38 (м, 2H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение d4: 1-морфолинобутан-1,3-дион.

Темно-желтое масло (1,6 г, 88%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,72-3,58 (м, 6H), 3,56 (с, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 2,28 (с, 3H).

Промежуточное соединение d5: 2-метоксиэтил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (1,5 г, 91%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,34-4,24 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение d6: 3-ацетамидопропил-3-оксобутаноат.

Общим способом d с использованием N-(3-гидроксипропил)ацетамида (полученного по K. Veejendra et al., J. Org. Chem. 2004, 69, 577-580) получали светло-желтое масло (2,1 г, 92%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=5,96 (уш.с, 1H), 4,22 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,33 (к, J=6,3 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,93-1,80 (м, 2H).

- Промежуточное соединение d7: бензил-3-оксобутаноат.
Светло-желтое масло (2 г, 98%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,36 (с, 5H), 5,18 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).
- Промежуточное соединение d8: 2-морфолиноэтил-3-оксобутаноат.
Светло-желтое масло (2 г, 98%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,27 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,73-3,64 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 2,63 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,51-2,44 (м, 4H), 2,28 (с, 3H).
- Промежуточное соединение d9: 2-(диметиламино)этил-3-оксобутаноат.
Светло-желтое масло (2,1 г, 92%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,24 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,57 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,27 (с, 9H).
- Промежуточное соединение d10: 2-ацетамидоэтил-3-оксобутаноат.
Желтое масло (1,1 г, 91%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,26 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,56-3,51 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).
- Промежуточное соединение d11: циклогексилметил-3-оксобутаноат.
Светло-желтое масло (1,4 г, 67%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,95 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,78-1,56 (м, 6H), 1,33-1,09 (м, 3H), 1,06-0,83 (м, 2H).
- Промежуточное соединение d12: пиридин-4-илметил-3-оксобутаноат.
Желтое масло (1,2 г, 89%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,61 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,25 (д, J=4,1 Гц, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).
- Промежуточное соединение d13: пиридин-2-илметил-3-оксобутаноат.
Желтое масло (1,0 г, 74%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,58 (ддд, J=4,9, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,71 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (ддт, J=7,8, 1,1, 0,6 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).
- Промежуточное соединение d14: 4-метоксибензил 3-оксобутаноат.
Светло-желтое масло (1,0 г, 43%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,29 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).
- Промежуточное соединение d15: 2-((трет-буксокарбонил)окси)этил 3-оксобутаноат.
Бесцветное масло (1,2 г, 46%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,32 (дд, J=19,8, 5,3 Гц, 4H), 3,47 (с, 2H), 2,27 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).
- Промежуточное соединение d16: трет-бутил-4-(((3-оксобутаноил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.
Желтое масло (0,46 г, 67%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,12 (д, J=14,5 Гц, 2H), 4,00 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,69 (т, J=12,5 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,82 (с, 1H), 1,68 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,31-1,05 (м, 2H).
- Промежуточное соединение d17: тетрагидро-2H-(пиран-4-ил)метил-3-оксобутаноат.
Бесцветное масло (0,58 г, 83%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,05-3,92 (м, 4H), 3,47 (д, J=0,4 Гц, 2H), 3,39 (тд, J=11,9, 2,3 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,03-1,83 (м, 1H), 1,63 (ддд, J=12,8, 3,9, 1,9 Гц, 2H), 1,37 (дтд, J=13,3, 11,8, 4,5 Гц, 2H).
- Промежуточное соединение d18: циклогексил-3-оксобутаноат.
Бесцветное масло (1,08 г, 84%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,81 (тд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,61-1,49 (м, 2H), 1,47-1,29 (м, 4H).
- Промежуточное соединение d19: тетрагидро-2H-(пиран-4-ил)-3-оксобутаноат.
Бесцветное масло (0,6 г, 92%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=5,07-4,96 (м, 1H), 3,90 (дт, J=11,9, 4,6 Гц, 2H), 3,54 (ддд, J=11,9, 8,9, 3,0 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,97-1,91 (м, 2H), 1,70 (дтд, J=13,0, 8,9, 4,0 Гц, 2H).
- Промежуточное соединение d20: циклопропилметил-3-оксобутаноат.
Бесцветное масло (0,9 г, 82%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,97 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,23-1,06 (м, 1H), 0,63-0,52 (м, 2H), 0,33-0,25 (м, 2H).
- Промежуточное соединение d21: трет-бутил-4-(((3-оксобутаноил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.
Бесцветное масло (0,45 г, 71%).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,13 (уш.с, 2H), 4,00 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,69 (т, J=12,7 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,82 (тдд, J=15,2, 6,5, 3,5 Гц, 1H), 1,68 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,19 (дтд, J=12,7, 12,3, 5,7 Гц, 2H).
- Промежуточное соединение d22: фенэтил-3-оксобутаноат.
Желтое масло (0,97 г, 58%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,34-7,27 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 3H), 4,37 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,97 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).

Промежуточное соединение d23: 1,3-дициклопропилпропан-1,3-дион.

Бесцветное масло (1,3 г, 87%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,78 (с, 2H), 1,56 (тд, J=8,0, 4,1 Гц, 2H), 1,15-1,03 (м, 4H), 0,98-0,85 (м, 4H).

Промежуточное соединение d24: метил-3-циклопропил-3-оксипропаноат.

Светло-желтое масло (2,01 г, 79%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=3,74 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,58 (д, J=1,2 Гц, 2H), 2,17-1,95 (м, 1H), 1,28-1,07 (м, 2H), 1,07-0,82 (м, 2H).

Промежуточное соединение d25: метил-4-фтор-3-оксобутаноат.

Светло-желтое масло (2,8 г, 78%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,91 (д, J=47,5 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,61 (д, J=3,7 Гц, 2H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=123,96 (т, J=47,5 Гц).

Промежуточное соединение d26: метил-4-(бензилокси)-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,75 г, 51%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,41-7,29 (м, 5H), 4,59 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,56 (с, 2H).

Промежуточное соединение d27: метил-3-оксо-4-феноксипропаноат.

Желтое масло (47%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,53-7,31 (м, 5H), 4,32 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,55 (с, 2H).

Промежуточное соединение d28: 3-оксо-N-фенилбутанамид.

Желтое масло (0,98 г, 79%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,08 (уш.с, 1H), 7,54 (дт, J=8,8, 1,7 Гц, 2H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,12 (тт, J=7,1, 1,1 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Промежуточное соединение d29: трет-бутил-4-((3-оксобутаноил)окси)пиперидин-1-карбоксилат.

Светло-желтое масло (1,3 г, 89%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,99 (тт, J=8,5, 3,6 Гц, 1H), 3,77-3,61 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,24 (ддд, J=13,3, 8,5, 3,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,87 (ддт, J=12,9, 6,5, 3,4 Гц, 2H), 1,63 (дп, J=12,9, 4,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

Промежуточное соединение d30: циклопентилметил-3-оксобутаноат.

Бесцветное масло (1,63 г, 84%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,03 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24-2,15 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 2H), 1,64-1,51 (м, 4H), 1,34-1,17 (м, 2H).

Промежуточное соединение d31: 1-метилпиперидин-4-ил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (1,2 г, 57%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,84 (тт, J=7,9, 3,8 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,34-2,18 (м, 8H), 2,02-1,86 (м, 2H), 1,73 (дтд, J=12,7, 8,6, 3,8 Гц, 2H).

Промежуточное соединение d32: циклопентил-3-оксобутаноат.

Бесцветное масло (1,25 г, 70%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=5,28-5,16 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 4H), 1,63-1,54 (м, 2H).

Промежуточное соединение d33: 4,4-диметилциклогексил-3-оксобутаноат.

Светло-желтое масло (0,42 г, 57%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,80 (тт, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,25 (ддд, J=14,0, 10,4, 4,1 Гц, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение d34: циклобутил-3-оксобутаноат.

Бесцветное масло (1,06 г, 51%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=5,09-4,96 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,42-2,29 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,86-1,54 (м, 2H).

Промежуточное соединение d35: 4-фторбензил-3-оксобутаноат.

Бесцветное масло (1,32 г, 89%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,41-7,28 (м, 2H), 7,13-6,96 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-113,31.

Промежуточное соединение d36: пиридин-3-илметил-3-оксобутаноат.

Светло-желтое масло (0,95 г, 70%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,62 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,31 (ддд, J=7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Промежуточное соединение d37: трет-бутил-4-(((3-оксобутаноил)окси)метил)бензоат.

Светло-желтое твердое вещество (0,59 г, 79%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 1,93 (с, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,59 (с, 9H).

Промежуточное соединение d38: 4-(циклопропилкарбамоил)бензил 3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,14 г, 76%) получали общим способом d с использованием N-циклопропил-4-(гидроксиметил)бензамида (J. Med. Chem., 2001, 44, 1491-1508).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,73 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,23 (уш.с, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,90 (дк, J=7,2, 3,5 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 0,88 (к, J=6,5 Гц, 2H), 0,67-0,52 (м, 2H).

Промежуточное соединение d39: 4-бромбензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,5 г, 34%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Промежуточное соединение d40: 3-бромбензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (1,5 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,46 (дт, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Промежуточное соединение d41: 2-бромбензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (1,2 г, 83%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,56 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение d42: (3-фторпиридин-4-ил)метил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,305 г, 41%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,54-8,38 (м, 2H), 7,46-7,31 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-132,13 (с, CF).

Промежуточное соединение d43: пиримидин-5-илметил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,65 г, 96%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,20 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение d44: (5-бромпиридин-3-ил)метил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,5 г, 63%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение d45: 3-цианобензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,57 г, 75%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,68-7,57 (м, 3H), 7,53-7,45 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение d46: 4-цианобензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,62 г, 82%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,66 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение d47: (6-хлорпиридин-3-ил)метил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,69 г, 87%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,31 (с, 1H), 7,79-7,52 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,17 (с, 3H).

Промежуточное соединение d48: 3-морфолинобензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,71 г, 92%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 3H), 5,16 (с, 2H), 3,90-3,86 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 3,21-3,17 (м, 4H), 2,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение d49: (2-хлорпиридин-4-ил)метил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,50 г, 63%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,41-8,33 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

Промежуточное соединение d50: 4,4-дифторциклогексил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,35 г, 91%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,93 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,04 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,89-1,78 (м, 8H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-94,48 (д, J=252,2 Гц, CF), -100,51 (д, J=235,8 Гц, CF).

Промежуточное соединение d51: N-бензил-N-метил-3-оксобутанамид.

Желтое масло (2,50 г, 86%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,38-7,23 (м, 5H), 4,56 (д, J=32,5 Гц, 3H), 3,60 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

Промежуточное соединение d52: 4-хлорбензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,5 г, 34%).

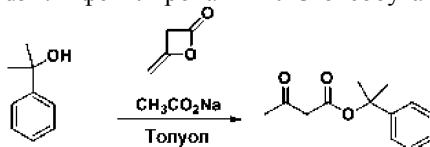
^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,49 (д, J =8,0 Гц, 2Н), 7,23 (д, J =8,0 Гц, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 2,24 (с, 3Н).

Промежуточное соединение d53: 3-хлорбензил-3-оксобутаноат.

Желтое масло (0,119 г, 75%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 7,35 (с, 1Н), 7,33-7,27 (м, 2Н), 7,25-7,19 (м, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 3,52 (с, 2Н), 2,26 (с, 3Н).

Промежуточное соединение d54: 2-фенилпропан-2-ил-3-оксобутаноат.



Титульное соединение в виде желтого масла (2,46 г, 76%) получали модифицированным способом d с использованием 4-метиленоксетан-2-она (1 экв.) и ацетата натрия (0,1 экв.).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,41-7,27 (м, 5Н), 3,42 (с, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,80 (с, 6Н).

Промежуточное соединение d55: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-3-оксобутаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (0,52 г, 34%) получали модифицированным способом d с использованием 4-метиленоксетан-2-она (1 экв.).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 7,40-7,31 (м, 2Н), 7,05-6,95 (м, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 1,78 (с, 6Н).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): -115,79 (CF).

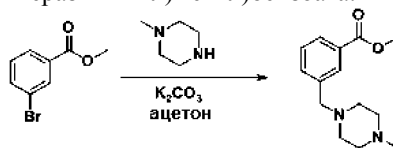
Промежуточное соединение d56: 2Н-тиопиран-3,5-(4Н,6Н)-дион.

Желтое масло (2,1 г, 52%) получали способом синтеза, описанным в J. Org.Chem. 1977, 42, 1163-1169.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =3,57 (с, 2Н), 3,39 (с, 4Н).

Промежуточное соединение d57: 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-3-оксобутаноат.

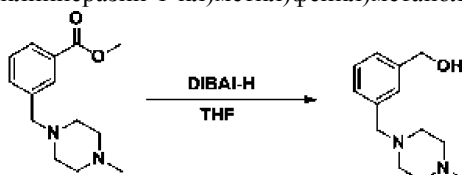
Стадия 1: синтез 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензоата.



К раствору 1-метилпиперазина (3,0 мл, 26,89 ммоль, 3,08 экв.) в ацетоне (35 мл) добавляли карбонат калия (2,41 г, 17,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли метил-3-бромбензоат (2,0 г, 8,73 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/3% метанола в качестве элюента для получения метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензоата в виде желтого масла (2,1 г, 97%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 7,97 (с, 1Н), 7,92 (дт, J =7,7, 1,4 Гц, 1Н), 7,53 (д, J =7,7 Гц, 1Н), 7,38 (т, J =7,7 Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,55 (с, 2Н), 2,48 (уш.с, 8Н), 2,29 (с, 3Н).

Стадия 2: синтез 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанола.



К раствору метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензоата (2,02 г, 8,13 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл) при интенсивном перемешивании добавляли гидрид диизобутилалюминия (18,73 мл, 18,73 ммоль, 2,26 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем добавляли раствор сегнетовой соли (105 мл) и дихлорметан (105 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, а затем экстрагировали дихлорметаном (3 раза) и сушили (Na_2SO_4). Удаляли растворитель при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/7% метанола в качестве элюента для получения 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанола в виде желтого масла (1,75 г, 98%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 7,32-7,15 (м, 4Н), 4,62 (с, 2Н), 3,71 (т, J =6,2 Гц, 1Н), 3,45 (с, 2Н), 2,37 (уш.с, 8Н), 2,20 (с, 3Н).

Стадия 3: синтез 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-3-оксобутаноата.

Титульное соединение в виде желтого масла (0,55 г, 81%) получали с помощью превращения 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанола с использованием общего способа d.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 7,36-7,28 (м, 3Н), 7,24-7,20 (м, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 3,52 (с, 2Н),

3,50 (с, 2H), 2,53 (уш.с, 8H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Промежуточное соединение d58: циклопропил-3-оксобутаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (1,99 г, 81%) получали модифицированным способом d с использованием 4-метиленоксетан-2-она (1 экв.) и ацетата натрия (0,1 экв.).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,19-4,04 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 0,79-0,58 (м, 4H).

Промежуточное соединение d59: проп-2-ин-1-ил-3-оксобутаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (2,5 г, 91%) получали общим способом d.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,74 (д, J=2,5 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,50 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H).

Промежуточное соединение d60: бут-2-ин-1-ил-3-оксобутаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (3,0 г, 92%) получали общим способом d.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,65 (к, J=2,2 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,80 (т, J=2,2 Гц, 3H).

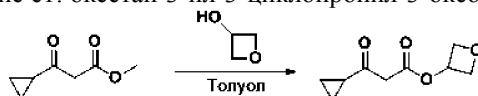
Промежуточное соединение d61: 2,2,2-трифторэтил-3-оксобутаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (2,1 г, 81%) получали общим способом d.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=4,53 (к, J=7,6, 6,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

Общий способ e.

Промежуточное соединение e1: оксетан-3-ил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.



К раствору метил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (1 г, 7,03 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли оксетан-3-ол (0,37 мл, 5,87 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником с использованием насадки Дина-Старка в течение 12 ч, охлаждали до RT и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (1:3) в качестве элюента для получения титульного соединения в виде светло-желтого масла (0,52 г, 44%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=5,50 (п, J=5,8 Гц, 1H), 4,99-4,81 (м, 2H), 4,66 (дд, J=7,8, 5,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,02 (тт, J=7,8, 4,5 Гц, 1H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,05-0,93 (м, 2H).

Промежуточное соединение e2: изопропил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде светло-желтого масла (0,9 г, 75%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=5,06 (гептет, J=6,4 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,14-1,93 (м, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,15-1,06 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 2H).

Промежуточное соединение e3: бензил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат.

Титульное соединение в виде красного масла (1,8 г, 62%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,37 (с, 5H), 5,24 (с, 2H), 2,86 (с, 2H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-87,15.

Промежуточное соединение e4: 2-фенилпропан-2-ил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (0,41 г, 29%) получали общим способом e с использованием 1 экв. DMAP.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,40-7,31 (м, 4H), 7,23 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,80 (с, 6H), 1,15-1,09 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 2H).

Промежуточное соединение e5: циклогексил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (1,2 г, 85%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 4,91-4,75 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,93-1,79 (м, 2H), 1,78-1,60 (м, 2H), 1,53-1,23 (м, 6H), 1,18-1,04 (м, 2H), 1,03-0,88 (м, 2H).

Промежуточное соединение e6: 3-хлорбензил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (0,69 г, 78%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,35 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,09-1,92 (м, 1H), 1,20-1,05 (м, 2H), 1,03-0,87 (м, 2H).

Промежуточное соединение e7: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (0,52 г, 35%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,40-7,31 (м, 2H), 7,05-6,96 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,01 (тт, J=7,7, 4,4 Гц, 1H), 1,78 (с, 6H), 1,12 (пд, J=3,5, 1,4 Гц, 2H), 0,96 (дт, J=7,7, 3,5 Гц, 2H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): -115,92 (CF).

Промежуточное соединение e8: циклопропилметил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде светло-желтого масла (2,2 г, 84%) получали общим способом e с использованием 1 экв. DMAP.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 3,98 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,05 (тт, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 1,24-1,04 (м, 3H), 1,02-0,91 (м, 2H), 0,61-0,51 (м, 2H), 0,29 (дт, J=6,4, 4,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение e9: 3-бромбензил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде желтого масла (0,28 г, 27%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,51 (с, 1H), 7,45 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,01 (тт, J=7,7, 4,5 Гц, 1H), 1,21-1,06 (м, 2H), 1,01-0,87 (м, 2H).

Промежуточное соединение e10: цикlopентил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

Титульное соединение в виде светло-желтого масла (0,54 г, 79%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 5,22 (тт, J=6,0, 2,7 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,02 (тт, J=7,8, 4,5 Гц, 1H), 1,92-1,78 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 4H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,16-1,04 (м, 2H), 0,95 (дт, J=7,8, 3,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение e11: цикlopентил-2-цианоацетат.

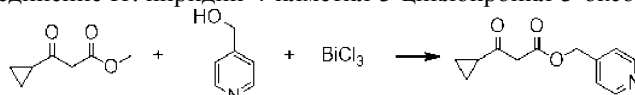
Титульное соединение в виде светло-желтого масла (2,34 г, 50%) получали общим способом e.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 5,25 (тт, J=5,8, 2,9 Гц, 1H), 3,41 (с, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 4H), 1,67-1,55 (м, 2H).

Общий способ f.

Способ синтеза адаптировали из Sabitha-G et al., Bismuth(III)Chloride-Catalyzed Highly Efficient Transesterification of β-Keto Esters, Helvetica Chimica Acta, Vol. 94; 2011.

Промежуточное соединение f1: пиридин-4-илметил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.



В запаянной колбе смесь 2,0 г молекулярных сит, 500 мг (4,58 ммоль) пиридин-4-илметанола, 0,83 мл (6,87 ммоль) метил-3-циклопропил-3-оксопропаноата и 10% (0,45 ммоль) хлорида висмута (III) в 10 мл сухого толуола перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат) для получения желаемого β-кетозфира (455 мг, 45%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,94 (м, 4H), 2,12 (ддд, 1H), 3,86 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 7,36 (д, 2H), 8,56 (д, 2H).

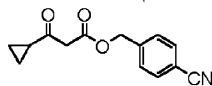
ВЭЖХ-МС: время удержания 3,040; m/z 220,1 (MH⁺).

Следующие промежуточные соединения синтезировали общим способом f.

Промежуточное соединение f2: 4-фторбензил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,91 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 7,21 (т, 2H), 7,43 (дд, 2H).

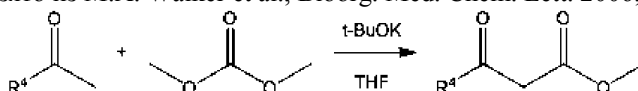
Промежуточное соединение f3: 4-цианобензил-3-циклопропил-3-оксопропаноат.



¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,93 (м, 4H), 2,10 (ддд, 1H), 3,83 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 7,56 (д, 2H), 7,86 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,133; m/z 244,0 (MH⁺).

Общий способ g (взято из M.A. Walker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2920-2924).



Ароматический кетон (1 экв.) растворяли в THF (0,5 М) при комнатной температуре и добавляли трет-бутоксид калия (3 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением диметилкарбоната (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 5 ч, концентрировали и гасили добавлением воды. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 раза) и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана в качестве элюента для получения соответствующего дикарбонильного соединения.

Следующие промежуточные соединения синтезировали общим способом g.

Промежуточное соединение g1: метил-3-оксо-3-фенилпропаноат.

Желтое масло (1,11 г, 66%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,95 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,65-7,41 (м, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,76 (с, 3H).

Промежуточное соединение g2: метил-3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.

Желтое масло (1,22 г, 83%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,15 (дд, J=2,3, 1 Гц, 1H), 8,81 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=8,0, 2,3, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J=8,0, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,76 (с, 3H).

Промежуточное соединение g3: 1-фенилпентан-2,4-дион.

Желтое масло (1,11 г, 66%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,37-7,26 (м, 5H), 3,59 (с, 4H), 2,02 (с, 3H).

Промежуточное соединение g4: 1,3-дициклопропилпропан-1,3-дион.

Светло-желтое масло (1,3 г, 87%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =3,78 (с, 2Н), 2,03 (тд, J =7,9, 3,9 Гц, 2Н), 1,14-1,04 (м, 8Н).

Промежуточное соединение g5: трет-бутил-3-(3-метокси-3-оксопропаноил)азетидин-1-карбоксилат. Желтое масло (0,4 г, 63%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =4,11-3,98 (м, 4Н), 3,73 (с, 3Н), 3,66-3,53 (м, 1Н), 3,47 (с, 2Н), 1,42 (с, 9Н).

Промежуточное соединение g6: 1-(пиридин-3-ил)бутан-1,3-дион.

Желтое масло (0,20 г, 30%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =15,95 (с, 1Н), 9,05 (д, J =2,1 Гц, 1Н), 8,71 (дд, J =4,8, 1,6 Гц, 1Н), 8,14 (дт, J =8,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,38 (дд, J =8,0, 4,9, 0,9 Гц, 1Н), 6,17 (с, 1Н), 2,21 (с, 3Н).

Промежуточное соединение g7: метил-3-циклобутил-3-оксопропаноат.

Бесцветное масло (1,97 г, 62%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 3,71 (с, 3Н), 3,45-3,31 (м, 3Н), 2,32-2,06 (м, 4Н), 2,05-1,74 (м, 2Н).

Промежуточное соединение g8: метил-3-циклопентил-3-оксопропаноат.

Бесцветное масло (0,51 г, 67%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 3,73 (с, 3Н), 3,50 (с, 2Н), 2,98 (п, J =7,9 Гц, 1Н), 1,89-1,73 (м, 4Н), 1,68-1,57 (м, 4Н).

Промежуточное соединение g9: метил-3-циклогексил-3-оксопропаноат.

Бесцветное масло (1,14 г, 78%).

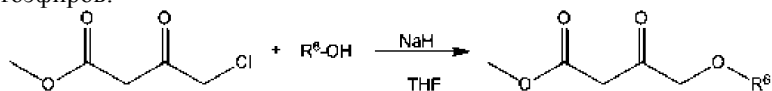
^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 3,71 (с, 3Н), 3,48 (с, 2Н), 2,44 (тт, J =11,1, 3,4 Гц, 1Н), 1,91-1,83 (м, 2Н), 1,84-1,71 (м, 2Н), 1,44-1,13 (м, 6Н).

Промежуточное соединение g10: (Z)-3-амино-3-циклопропилакрилонитрил. Бесцветное масло (1,3 г, 81%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 -d) δ (м.д.): 4,63 (уш.с, 2Н), 3,78 (с, 1Н), 1,54-1,35 (м, 1Н), 1,00-0,81 (м, 2Н), 0,81-0,60 (м, 2Н).

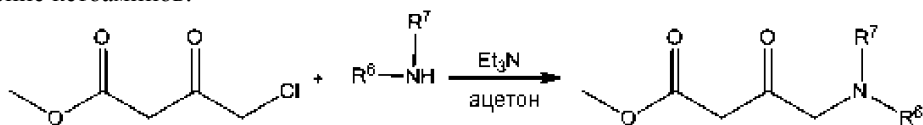
Общий способ h (взято из S. Mitsuhashi et al., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 4140).

Получение кетоэфиров:



К суспензии гидрида натрия (2,2 экв.) в THF (0,5 М) при RT по каплям добавляли спирт (1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением по каплям метил-4-хлор-3-оксобутаноата (1 экв.). Эту смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали под вакуумом. Добавляли воду и доводили pH до 6-7 посредством добавления водного раствора 2 Н HCl. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 раза) и этилацетатом (2 раза) и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана в качестве элюента для получения соответствующего дикарбонильного соединения.

Получение кетоаминов:



Метил-4-хлор-3-оксобутаноат (1 экв.) растворяли в ацетоне (0,5 М) при RT и добавляли амин (1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением триметиламина (2 экв.). Эту смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток перемещали в воду и экстрагировали дихлорметаном (2 раза) и этилацетатом (2 раза). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана в качестве элюента для получения соответствующего дикарбонильного соединения.

Следующие промежуточные соединения синтезировали общим способом h.

Промежуточное соединение h1: метил-4-метокси-3-оксобутаноат.

Бесцветное масло (0,9 г, 93%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =4,10 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 3,50 (с, 2Н), 3,40 (с, 3Н).

Промежуточное соединение h2: метил-4-(диметиламино)-3-оксобутаноат.

Светло-желтое масло (0,37 г, 35%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =3,73 (с, 3Н), 3,51 (с, 2Н), 3,20 (с, 2Н), 2,28 (с, 6Н).

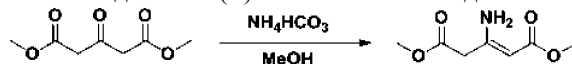
Промежуточное соединение h3: метил-4-морфолино-3-оксобутаноат. Светло-желтое масло (0,5 г, 37%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =3,76-3,78 (м, 7Н), 3,51 (с, 2Н), 3,25 (с, 2Н), 2,55-2,43 (м, 4Н).

Получение енаминовых промежуточных соединений

Общий способ i.

Промежуточное соединение i1: диметил-(Z)-3-аминопент-2-ендиоат.



В круглодонную колбу, содержащую диметил-3-оксопентандиоат (0,83 мл, 5,74 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл), при комнатной температуре добавляли бикарбонат аммония (1,13 г, 14,35 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (1:3) в качестве элюента для получения диметил (Z)-3-аминопент-2-ендиоата в виде желтого масла (0,8 г, 81%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,81 (уш.с, 1H), 5,50 (уш.с, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,15 (с, 2H).

Следующие промежуточные соединения синтезировали общим способом i.

Промежуточное соединение i2: циклопропилметил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Белое твердое вещество (0,45 г, 53%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,91 (уш.с, 2H), 4,56 (с, 1H), 3,88 (д, J=1,2 Гц, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,32-0,23 (м, 2H).

Промежуточное соединение i3: метил-(Z)-3-амино-5-метоксипент-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,93 г, 94%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,83 (уш.с, 1H), 5,50 (уш.с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,59-3,54 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,37 (т, J=5,7 Гц, 2H).

Промежуточное соединение i4: метил-(Z)-3-амино-4-(бензилокси)бут-2-еноат.

Оранжевое масло (0,55 г, 76%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,41-7,36 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 4H), 6,61 (уш.с, 1H), 5,27 (уш.с, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,07 (д, J=0,7 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H).

Промежуточное соединение i5: метил-(Z)-3-амино-4-феноксипент-2-еноат.

Желтое твердое вещество (0,11 г, 65%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,35-7,27 (м, 2H), 7,05-6,87 (м, 3H), 5,86 (уш.с, 2H), 4,74-4,67 (м, 1H), 4,59 (д, J=0,8 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H).

Промежуточное соединение i6: 5-амино-2H-тиопиран-3(6H)-он.

Коричневое твердое вещество (0,05 г, 35%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=6,97 (уш.с, 2H), 4,94 (с, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,03 (с, 2H).

Промежуточные соединения i7 и i8: (Z)-4-амино-1-метоксипент-3-ен-2-он и (Z)-4-амино-5-метоксипент-3-ен-2-он.

Смесь титильных соединений, которую разделяли посредством флэш-хроматографии, получали общим способом i.

i7: (Z)-4-амино-1-метоксипент-3-ен-2-он; светло-желтое масло, 0,703 г, 74%.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,56 (уш.с, 1H), 5,72 (уш.с, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

i8: (Z)-4-амино-5-метоксипент-3-ен-2-он; светло-желтое масло, 0,25 г, 26%.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,85 (уш.с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,12 (уш.с, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,97 (с, 3H).

Промежуточное соединение i9: метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат.

Желтоватое твердое вещество (0,22 г, 55%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=6,35 (уш.с, 2H), 4,89 (д, J=46,9 Гц, 2H), 4,59 (с, 1H), 3,67 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=122,24 (т, J=46,9 Гц).

Промежуточное соединение i10: циклогексилметил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,8 г, 73%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,88 (с, 2H), 4,53 (с, 1H), 3,86 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,87-1,47 (м, 6H), 1,38-1,12 (м, 3H), 1,08-0,76 (м, 2H).

Промежуточное соединение i11: циклопентилметил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,3 г, 55%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,92 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 3,93 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,20 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,74 (дтд, J=13,6, 7,5, 5,2, 3,4 Гц, 2H), 1,67-1,46 (м, 4H), 1,34-1,18 (м, 2H).

Промежуточное соединение i12: циклогексил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,75 г, 63%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,90 (с, 2H), 4,73 (тт, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,72 (д, J=10,3 Гц, 4H), 1,61-1,49 (м, 4H), 1,49-1,35 (м, 2H).

Промежуточное соединение i13: циклопентил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,17 г, 24%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,90 (с, 2H), 4,73 (тт, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,72 (д, J=10,3 Гц, 2H), 1,61-1,49 (м, 4H), 1,49-1,35 (м, 2H).

Промежуточное соединение i14: бензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,203 г, 68%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,91 (с, 2H), 7,36-7,28 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение i15: (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил (Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,23 г, 77%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,85 (с, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,05-3,85 (м, 4H), 3,37 (тт, J=11,8, 2,2 Гц, 2H), 1,96-1,86 (м, 4H), 1,62 (дтт, J=10,8, 4,3, 2,2 Гц, 2H), 1,35 (дтт, J=13,3, 11,8, 4,5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение i16: (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил (Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,23 г, 77%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,85 (с, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,05-3,85 (м, 4H), 3,37 (тт, J=11,8, 2,2 Гц, 2H), 1,96-1,86 (м, 4H), 1,62 (дтт, J=10,8, 4,3, 2,2 Гц, 2H), 1,35 (дтт, J=13,3, 11,8, 4,5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение i17: пиридин-4-илметил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтое масло (0,19 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,71-8,39 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,64 (с, 1H), 1,94 (с, 3H).

Промежуточное соединение i18: 4-фторбензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтое масло (0,72 г, 96%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,96 (с, 2H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,11-6,89 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 1,97-1,81 (м, 3H).

Промежуточное соединение i19: трет-бутил-(Z)-4-(((3-аминобут-2-еноил)окси)метил)бензоат.

Желтое масло (0,40 г, 89%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,98-7,92 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,58 (с, 9H) 1,28 (с, 2H).

Промежуточное соединение i20: пиридин-3-илметил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Желтоватое масло (0,50 г, 71%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,54 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,70 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 1,92 (с, 3H).

Промежуточное соединение i21: 4-бромбензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,48 г, 95%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,85 (с, 2H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение i22: 3-бромбензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,2 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,92 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,52 (с, 1H), 1,92 (с, 3H).

Промежуточное соединение i23: 2-бромбензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,45 г, 90%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,95 (уш.с, 2H), 7,61-7,44 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 7,22-7,06 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,64 (с, 1H), 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение i24: (3-фторпиридин-4-ил)метил (Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,207 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,55-8,30 (м, 2H), 7,92 (уш.с, 2H), 7,35 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,64 (с, 1H), 1,95 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-132,71 (с, F).

Промежуточное соединение i25: пиримидин-5-илметил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,415 г, 64%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,16 (с, 1H), 8,77 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,94 (уш.с, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,53 (с, 1H), 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение i26: (5-бромпиридин-3-ил)метил (Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,364 г, 73%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,77 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 5,12 (с, 2H), 3,53 (с, 1H), 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение i27: 2-фенилпропан-2-ил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,20 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,74 (уш.с, 1H), 7,41-7,29 (м, 5H), 4,61 (с, 1H), 4,34 (уш.с, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,76 (с, 6H).

Промежуточное соединение i28: 3-цианобензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,52 г, 93%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,92 (уш.с, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,51-7,36 (м, 1H),

5,12 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение i29: 4-цианобензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,56 г, 90%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,92 (уш.с, 2H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение i30: 4-цианобензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,22 г, 75%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,37 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,65 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 1,90 (с, 3H).

Промежуточное соединение i31: 3-морфолинобензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,69 г, 97%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,92 (с, 2H), 7,31-7,20 (м, 1H), 6,88 (дд, J=16,4, 8,5 Гц, 3H), 5,07 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 3,86 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,16 (т, J=4,8 Гц, 4H), 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение i32: 4,4-диметилциклогексил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,55 г, 81%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,85 (уш.с, 2H), 4,71 (тт, J=8,9, 4,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,58 (дт, J=9,3, 5,8 Гц, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H), 1,26 (ддд, J=13,7, 10,8, 4,1 Гц, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение i33: (2-хлорпиридин-4-ил)метил (Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,25 г, 83%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,92 (уш.с, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,64 (с, 1H), 1,95 (с, 3H).

Промежуточное соединение i34: 4,4-дифторциклогексил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,30 г, 94%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,86 (уш.с, 2H), 5,16-4,75 (м, 1H), 4,53 (с, 1H), 2,16-1,98 (м, 3H), 2-1,78 (м, 8H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-94,48 (д, J=252,2 Гц), -100,51 (д, J=235,8 Гц).

Промежуточное соединение i35: (Z)-3-амино-N-бензил-N-метилбут-2-енамид.

Светло-желтое масло (0,70 г, 71%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,54-6,96 (м, 7H), 4,72 (с, 1H), 4,56 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

Промежуточное соединение i36: оксетан-3-ил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,04 г, 17%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=6,33 (с, 2H), 5,42 (тт, J=6,4, 5,6 Гц, 1H), 4,87 (тд, J=6,8, 1,0 Гц, 2H), 4,66 (ддд, J=6,9, 5,6, 1,0 Гц, 2H), 4,50 (с, 1H), 1,48-1,38 (м, 1H), 0,98-0,83 (м, 2H), 0,83-0,70 (м, 2H).

Промежуточное соединение i37: 3-хлорбензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое масло (0,198 г, 99%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,93 (уш.с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,24 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,89-4,39 (м, 2H), 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение i38: 2-фенилпропан-2-ил-(Z)-3-амино-3-циклопропилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,38 г, 93%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,40-7,31 (м, 4H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,19 (с, 2H), 4,56 (с, 1H), 1,76 (с, 6H), 1,47-1,31 (м, 1H), 0,87-0,79 (м, 2H), 0,78-0,70 (м, 2H).

Промежуточное соединение i39: циклогексил-(Z)-3-амино-3-циклопропилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,22 г, 43%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 6,22 (уш.с, 2H), 4,80-4,58 (м, 1H), 4,46 (с, 1H), 1,97-1,77 (м, 2H), 1,80-1,61 (м, 2H), 1,56-1,18 (м, 7H), 0,90-0,78 (м, 2H), 0,78-0,68 (м, 2H).

Промежуточное соединение i40: (Z)-3-амино-1,3-дициклопропилпроп-2-ен-1-он.

Светло-желтое твердое вещество (0,22 г, 44%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 9,82 (уш.с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,83 (уш.с, 1H), 1,75-1,59 (м, 1H), 1,49-1,32 (м, 1H), 1,01-0,84 (м, 4H), 0,84-0,76 (м, 2H), 0,76-0,63 (м, 2H).

Промежуточное соединение i41: 3-хлорбензил-(Z)-3-амино-3-циклопропилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,14 г, 70%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,37-7,29 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 3H), 6,25 (уш.с, 2H), 5,03 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 1,19-1,03 (м, 1H), 0,92-0,75 (м, 2H), 0,78-0,63 (м, 2H).

Промежуточное соединение i42: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

Светло-желтое твердое вещество (0,20 г, 80%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,77 (уш.с, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,08-6,93 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,36 (уш.с, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,74 (с, 6H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): -117,11 (CF).

Промежуточное соединение i43: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-(Z)-3-амино-3-циклопропилакрилат.

Желтое твердое вещество (0,43 г, 96%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,41-7,28 (м, 2H), 7,09-6,89 (м, 2H), 6,11 (уш.с, 2H), 4,54 (с, 1H), 1,73 (с, 6H), 1,40 (qt, J=8,1, 5,0 Гц, 1H), 0,89-0,81 (м, 2H), 0,73 (дт, J=8,1, 5,0 Гц, 2H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): -117,14 (CF).

Промежуточное соединение i44: 3-бромбензил-(Z)-3-амино-3-циклопропилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,15 г, 54%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,57-7,48 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 6,10 (уш.с, 2H), 5,06 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,10-1,93 (м, 1H), 1,18-1,03 (м, 2H), 1,03-0,92 (м, 2H).

Промежуточное соединение i45: метил-(Z)-3-амино-3-циклобутилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,35 г, 70%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 6,98 (уш.с, 2H), 4,53 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,05 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,22-1,95 (м, 4H), 1,94-1,57 (м, 2H).

Промежуточное соединение i46: метил-(Z)-3-амино-3-циклопентилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,42 г, 83%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,52 (уш.с, 2H), 4,59 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,49 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,07-1,85 (м, 2H), 1,85-1,40 (м, 6H).

Промежуточное соединение i47: метил-(Z)-3-амино-3-циклогексилакрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,45 г, 92%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 17,57 (уш.с, 2H), 4,54 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,98-1,60 (м, 6H), 1,35-1,13 (м, 5H).

Промежуточное соединение i48: 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.

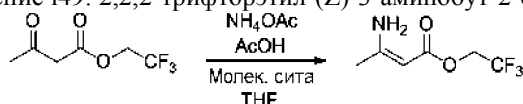
Желтое твердое вещество (0,54 г, 98%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,91 (с, 2H), 7,29 (с, 4H), 5,09 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,52 (уш.с, 8H), 2,33 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Другие способы получения енаминов.

Следующие енамины получали альтернативными способами.

Промежуточное соединение i49: 2,2,2-трифторэтил-(Z)-3-аминобут-2-еноат.



2,2,2-Трифторэтил-3-оксобутаноат (1 г, 5,43 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (1,2 М) при RT и добавляли молекулярные сита (2 г), ацетат аммония (0,83 г, 10,87 ммоль, 2 экв.) и уксусную кислоту (0,310 мл, 5,43 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 6 ч, а затем позволяли ей охладиться RT. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (1:3) в качестве элюента для получения 2,2,2-трифторэтил-(Z)-3-аминобут-2-еноата (0,5 г, 56%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,89 (уш.с, 1H), 4,84 (уш.с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,44 (к, J=8,7 Гц, 2H), 1,93 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-73,40 (т, J=8,6 Гц, 3F).

Промежуточное соединение i50: метил-(Z)-3-амино-3-(пиридин-3-ил)акрилат.

Для получения титульного соединения (0,7 г, 72%) использовали способ, описанный для 2,2,2-трифторэтил-(Z)-3-аминобут-2-еноата (см. выше).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,72 (с, 3H).

Промежуточное соединение i51: смесь (Z)-4-амино-5-фенилпент-3-ен-2-она и (Z)-4-амино-1-фенилпент-3-ен-2-она.

Для получения смеси (Z)-4-амино-5-фенилпент-3-ен-2-она и (Z)-4-амино-1-фенилпент-3-ен-2-она в виде желтого масла (0,5 г, 79%), используемой в таком виде на следующей стадии, использовали способ, описанный для 2,2,2-трифторэтил-(Z)-3-аминобут-2-еноата (см. выше).

Промежуточное соединение i52: (Z)-4-аминопент-3-ен-2-он.

Получали способом, описанным в патенте США № 8030302 (3,7 г, 74%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,70 (уш.с, 1H), 5,04 (уш.с, 1H), 4,92 (с, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение i53: 5-амино-2H-пиран-3(6H)-он.

Титульное соединение в виде темно-оранжевого твердого вещества (0,35 г, 90%) получали способом, описанным в Synth. Comm. 2004, 34, 557-565.

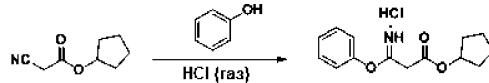
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,03 (уш.с, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,80 (с, 2H).

Получение амидиновых промежуточных соединений

Общий способ у.

Промежуточное соединение у1: гидрохлорид циклопентил-3-амино-3-иминопропаноата.

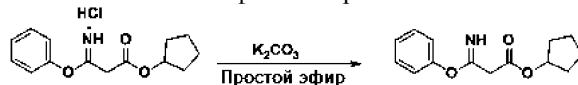
Стадия 1: синтез гидрохлорида циклопентил-3-имино-3-феноксипропаноата.



Смесь циклопентил-2-цианоацетата (2,81 г, 18,34 ммоль, 1,15 экв.) и фенола (1,50 г, 15,95 ммоль, 1,3 экв.) перемешивали при -20°C, когда газообразным HCl барботировали смесь в течение 90 мин. Затем смесь оставляли при 4°C на два дня без перемешивания. Добавляли холодный простой эфир и перемешивали смесь при 0°C. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали холодным простым эфиром для получения гидрохлорида циклопентил-3-имино-3-феноксипропаноата в виде белого твердого вещества (2,76 г, 61%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,55-7,41 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,80-6,70 (м, 2H), 5,10-5,01 (м, 1H), 3,95 (с, 4H), 1,94-1,69 (м, 2H), 1,68-1,47 (м, 6H).

Стадия 2: синтез циклопентил-3-имино-3-феноксипропаноата.



К суспензии гидрохлорида циклопентил-3-имино-3-феноксипропаноата (1,0 г, 3,53 ммоль, 1,0 экв.) в простом эфире (25 мл) добавляли раствор карбоната калия (0,73 г, 5,30 ммоль, 1,5 экв.) в воде (11 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали до растворения твердого вещества, а затем промывали простым эфиром, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали для получения циклопентил-3-имино-3-феноксипропаноата в виде светло-желтого масла (0,86 г, 99%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,66 (уш.с, 2H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,35-7,23 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 4,97 (дк, J=5,1, 3,1 Гц, 1H), 3,46 (с, 1H), 1,89-1,65 (м, 2H), 1,64-1,25 (м, 6H).

Стадия 3: синтез гидрохлорида циклопентил-3-амино-3-иминопропаноата.

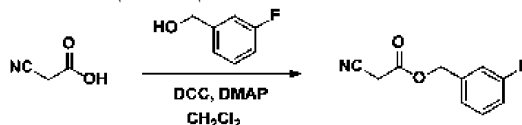


К раствору циклопентил-3-имино-3-феноксипропаноата (0,86 г, 3,49 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли хлорид аммония (0,21 г, 3,84 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Оставшееся твердое вещество гомогенизировали с диэтиловым простым эфиром и отфильтровывали для получения гидрохлорида циклопентил-3-амино-3-иминопропаноата в виде белого твердого вещества (0,61 г, 84%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,12 (уш.с, 2H), 8,82 (уш.с, 2H), 5,12 (тт, J=4,9, 2,2 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,81 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,76-1,47 (м, 6H).

Циклопентил-2-цианоацетатный прекурсор, используемый на стадии 1 синтеза промежуточного соединения у1, приобретали у коммерческих поставщиков. Другие алкил-2-цианоацетаты синтезировали с использованием следующего способа получения сложного эфира (стадия 0), как показано для 3-фторбензил-2-цианоацетата, прекурсора промежуточного соединения у2.

Стадия 0: синтез 3-фторбензил-2-цианоацетата.



К раствору 2-цианоуксусной кислоты (4,45 г, 52,32 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (34 мл) добавляли (3-фторфенил)метанол (5,67 мл, 52,32 ммоль, 1,0 экв.) и охлаждали при 0°C. Затем по каплям добавляли раствор N,N-дициклогексилкарбодиимида (10,79 г, 52,32 ммоль, 1,0 экв.) и диметиламинопиридина (0,32 г, 2,62 ммоль, 0,05 экв.) в DCM (16 мл) и смесь перемешивали при RT в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали DCM. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (1:3) в качестве элюента для получения 3-фторбензил-2-цианоацетата в виде светло-желтого масла (7,2 г, 66%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,45-7,27 (м, 1H), 7,20-7,01 (м, 3H), 5,22 (с, 2H), 3,51 (с, 2H).

Следующие амидиновые промежуточные соединения получали общим способом у (стадии 0-3).

Промежуточное соединение у2: 3-фторбензил-3,3-диаминоакрилат гидрохлорид.

Белое твердое вещество (0,550 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,36 (уш.с, 2H), 9,05 (уш.с, 2H), 7,64-7,43 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 3,78 (с, 2H).

Промежуточное соединение у3: гидрохлорид циклобутилметил-3,3-диаминоакрилата.

Белое твердое вещество (0,542 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,27 (уш.с, 2H), 8,99 (уш.с, 2H), 4,19-3,85 (м, 2H), 3,67 (с, 2H),

2,67-2,53 (м, 1H), 2,11-1,54 (м, 6H).

Промежуточное соединение у4: 3,3-(дифторциклобутил)метил-3,3-диаминоакрилат.

Белое твердое вещество (0,450 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,33 (уш.с, 2H), 9,01 (уш.с, 2H), 4,17 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,79-2,53 (м, 3H), 2,44-2,29 (м, 2H).

Промежуточное соединение у5: гидрохлорид 2,2-(дифторциклопропил)метил-3,3-диаминоакрилата.

Белое твердое вещество (0,36 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,33 (уш.с, 2H), 9,05 (уш.с, 2H), 4,42-4,21 (м, 1H), 4,14-3,90 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,20-2,00 (м, 1H), 1,82-1,61 (м, 1H), 1,61-1,36 (м, 1H).

Промежуточное соединение у6: гидрохлорид изопропил-3,3-диаминоакрилата.

Белое твердое вещество (0,47 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,28 (уш.с, 2H), 9,00 (уш.с, 2H), 4,95 (пд, J=6,3, 1,5 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Промежуточное соединение у7: гидрохлорид (2,2-дифтор-3,3-диметилциклопропил)метил-3,3-диаминоакрилата.

Белое твердое вещество (0,132 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,31 (с, 2H), 9,03 (с, 2H), 4,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 1,82-1,56 (м, 1H), 1,34-0,94 (м, 6H).

Промежуточное соединение у8: гидрохлорид неопентил-3,3-диаминоакрилата.

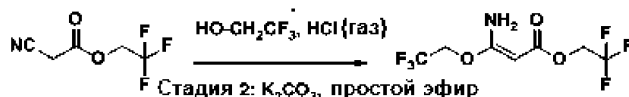
Белое твердое вещество (0,791 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,25 (с, 2H), 8,97 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 0,89 (с, 9H).

Промежуточное соединение у9: 2,2,2-трифторэтил-(Е)-3-амино-3-(2,2,2-трифторэтокси)акрилата.

Титульное соединение получали, следуя стадии 0 общего способа у и немного модифицированной версии стадий 1 и 2, как описано ниже.

Стадия 1.



Стадия 1: смесь 2,2,2-трифторэтил 2-цианоацетата (3,5 г, 20,94 ммоль, 1,15 экв.) и 2,2,2-трифторэтил-1-ола (1,32 мл, 18,21 ммоль, 1 экв.), которую перемешивали при -20°C, барботировали газовой HCl в течение 60 мин. Затем смесь оставляли при 4°C на два дня без перемешивания. После этого смесь снова перемешивали и добавляли холодный простой эфир при 0°C. Твердое вещество отфильтровывали и промывали холодным простым эфиром для получения гидрохлорида 2,2,2-трифторэтил-(Е)-3-амино-3-(2,2,2-трифторэтокси)акрилата в виде белого твердого вещества (2,5 г, 40%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,70 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,73 (дк, J=37,4, 18,4, 9,0 Гц, 4H), 3,89 (с, 1H).

Стадия 2: К смеси гидрохлорида 2,2,2-трифторэтил-(Е)-3-амино-3-(2,2,2-трифторэтокси)акрилата (0,13 г, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) и простого эфира (5 мл) добавляли раствор карбоната калия (0,088 г, 0,64 ммоль, 1,5 экв.) в воде (1,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали до растворения твердого вещества. Смесь экстрагировали простым эфиром и органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали для получения 2,2,2-трифторэтил-(Е)-3-амино-3-(2,2,2-трифторэтокси)акрилата в виде бесцветного масла (0,12 г, 98%), которое использовали в таком виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение у10: гидрохлорид 2-фтор-2-метилпропил-3-амино-3-иминопропаноата.

Титульное соединение в виде белого твердого вещества (0,28 г) получали общим способом у (стадии 0-3).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,33 (с, 2H), 9,04 (с, 2H), 4,19 (д, J=21,1 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,41-1,34 (м, 6H).

Промежуточное соединение у11: гидрохлорид циклопропилметил-3,3-диаминоакрилата.

Титульное соединение в виде белого твердого вещества (0,48 г) получали общим способом у (стадии 0-3).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,13 (уш.с, 3H), 8,83 (уш.с, 2H), 5,13 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 1,86-1,80 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 4H).

Промежуточное соединение у12: гидрохлорид 4,4-дифторциклогексил-3-амино-3-иминопропаноата.

Титульное соединение в виде белого твердого вещества (0,098 г) получали общим способом у (стадии 0-3).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): δ 9,32 (с, 2H), 9,02 (с, 2H), 4,96-4,66 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,10-1,76 (м, 8H).

Промежуточное соединение у13: гидрохлорид 4-фторбензил-3-амино-3-иминопропаноата.

Титульное соединение в виде белого твердого вещества (0,45 г) получали общим способом у (стадии 0-3).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,30 (уш.с, 2H), 9,01 (уш.с, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,26-7,17

(м, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,73 (с, 2H).

Промежуточное соединение у14: гидрохлорид циклопентилметил-3-амино-3-иминопропаноата.

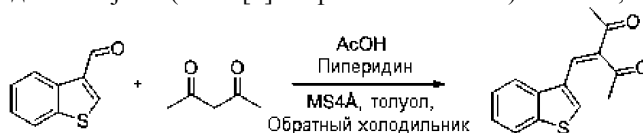
Титульное соединение в виде белого твердого вещества (0,22 г) получали общим способом у (стадии 0-3).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,31 (уш.с, 2H), 9,03 (уш.с, 2H), 3,96 (д, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,2-2,1 (м, 1H), 1,8-1,6 (м, 2H), 1,6-1,4 (м, 4H), 1,4-1,1 (м, 2H).

Получение промежуточных соединений-продуктов реакции Кневенагеля

Общий способ i (взят из Lu Liu et al., Chem. Int. Ed. 2009, 48, 6093-6096).

Промежуточное соединение j1: 3-(бензо[b]тиофен-3-илметил)пентан-2,4-дион.



Бензо[b]тиофен-3-карбальдегид (1 г, 6,16 ммоль, 1 экв.) растворяли в толуоле (0,5 М) при RT и добавляли уксусную кислоту (0,176 мл, 3,08 ммоль, 0,5 экв.), пиперидин (0,061 мл, 0,61 ммоль, 0,1 экв.), молекулярные сита (6 г) и 2,4-пентандион (0,95 мл, 9,24 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 111°C до исчезновения исходного материала (4 ч). Смеси позволяли охлаждаться до RT, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата/гексана (1:6) в качестве элюента для получения продукта реакции Кневенагеля в виде желтого твердого вещества (1,8 г, 60%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,89 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,48 (п, J=7,4 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения синтезировали общим способом j.

Промежуточное соединение j2: (E)-2-(бензо[b]тиофен-3-илметил)-1-(пиридин-3-ил)бутан-1,3-дион.

Желтое твердое вещество (0,25 г, 33%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,03 (с, 1H), 8,72 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,20 (ддд, J=8,0, 2,3, 1,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=7,9, 1,2, 0,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,52-7,32 (м, 3H), 2,52 (с, 3H).

Промежуточное соединение j3: метил-(Z)-2-(бензо[b]тиофен-3-илметил)-4-хлор-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,4 г, 32%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,16 (с, 1H), 8,03-7,86 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,60-7,39 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).

Промежуточное соединение j4: (E)-2-(бензо[b]тиофен-3-илметил)-1-циклопропилбутан-1,3-дион.

Желтое масло (0,4 г, 63%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,96-7,84 (м, 3H), 7,75 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,56-7,38 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,03 (дт, J=7,9, 3,6 Гц, 1H), 1,28-1,08 (м, 2H), 1,04-0,83 (м, 2H).

Промежуточное соединение j5: тетрагидро-2H-пиран-4-ил-(Z)-3-оксо-2-(тиено[2,3-b]пиридин-3-илметил)бутаноат.

Желтое масло (0,04 г, 25%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,63 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1H), 5,16 (тт, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 3,81 (дт, J=11,8, 4,6 Гц, 2H), 3,49 (ддд, J=11,8, 8,8, 3,0 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,91 (дп, J=8,5, 4,1 Гц, 2H), 1,63 (дтд, J=13,0, 8,5, 4,1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение j6: изопропил-(Z)-3-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-(циклопропанкарбонил)акрилат.

Желтое масло (0,13 г, 32%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,88 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 5,19 (п, J=6,3 Гц, 1H), 2,08 (тт, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,21-1,11 (м, 2H), 1,02-0,91 (м, 2H).

Промежуточное соединение j7: метил-(Z)-2-((7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,040 г, 10%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,22 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,87 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,69 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-75,69 (с, CF₃).

Промежуточное соединение j8: циклопропилметил-(Z)-3-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-(циклопропанкарбонил)акрилат.

Желтое твердое вещество (0,25 г, 59%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,96-7,84 (м, 3H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 4,13 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,10 (тт, J=7,5, 4,6 Гц, 1H), 1,25-1,18 (м, 3H), 0,99 (дт, J=7,9, 3,5 Гц, 2H), 0,71-0,46 (м, 2H), 0,41-0,23 (м, 2H).

Промежуточное соединение j9: циклопропилметил-(Z)-3-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-

(циклопропанкарбонил)акрилат.

Желтое твердое вещество (0,13 г, 50%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,33-8,24 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (т, J=7,8 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-69,81 (с, CF₃).

Промежуточное соединение j10: 3-((7-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)пентан-2,4-дион.

Желтое твердое вещество (0,158 г, 56%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 7,77 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,45 (д, J=5,0 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

Промежуточное соединение j11: 3-((7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-ил)метил)пентан-2,4-дион.

Желтое твердое вещество (0,052 г, 50%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): -62,87 (CF₃).

Промежуточное соединение j12: 3-(2-ацетил-3-оксобут-1-ен-1-ил)бензо[b]тиофен-7-карбонитрил.

Темно-желтое твердое вещество (0,132 г, 68%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (тд, J=8,1, 7,4, 1,0 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Промежуточное соединение j13: циклопропилметил-(Z)-2-(циклопропанкарбонил)-3-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)акрилат.

Желтое твердое вещество (0,146 г, 61%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,63 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,40 (ддд, J=8,4, 4,6, 0,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,21-2,04 (м, 1H), 1,29-1,13 (м, 3H), 1,11-0,93 (м, 2H), 0,67-0,54 (м, 2H), 0,43-0,27 (м, 2H).

Промежуточное соединение j14: циклопентил-(Z)-2-(циклопропанкарбонил)-3-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)акрилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,21 г, 90%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,63 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 5,36 (тт, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 2,10 (тт, J=8,0, 4,6 Гц, 1H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,86-1,70 (м, 4H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,19 (дт, J=6,9, 3,5 Гц, 2H), 0,99 (дт, J=8,0, 3,5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение j15: циклопропилметил-(Z)-3-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-(циклопропанкарбонил)акрилат.

Желтое твердое вещество (0,23 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,19-8,09 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 4,13 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,12 (тт, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 1,29-1,13 (м, 3H), 1,07-0,93 (м, 2H), 0,67-0,55 (м, 2H), 0,35 (дт, J=6,2, 4,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение j16: метил-(Z)-3-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-(циклопропанкарбонил)акрилат.

Желтое твердое вещество (0,21 г, 80%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,13 (т, J=9,1 Гц, 1H), 8,02-7,86 (м, 2H), 7,79 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,57 (тд, J=7,7, 2,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,28-1,16 (м, 2H), 1,14-0,93 (м, 2H).

Промежуточное соединение j17: метил-(Z)-2-((7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)метил)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,11 г, 60%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

Промежуточное соединение j18: (E)-2-((7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)метил)-3-оксобутанамид.

Желтое твердое вещество (0,17 г, 58%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,35 (с, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 1H), 6,08 (уш.с, 1H), 5,87 (уш.с, 1H), 2,55 (с, 3H).

Промежуточное соединение j19: циклопропил-(E)-2-((7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)метил)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,104 г, 30%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,63-7,51 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 0,85-0,74 (м, 2H), 0,73-0,61 (м, 2H).

Промежуточное соединение j20: метил-(E)-2-((7-циано-5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,136 г, 60%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,07 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

Промежуточное соединение j21: метил-(Е)-2-((7-циано-4-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,116 г, 63%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,11 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,76 (дд, J=8,2, 4,3 Гц, 1Н), 7,24-7,16 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н).

Промежуточное соединение j22: метил-(Е)-2-((7-цианотиено[3,2-*b*]пиридин-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,77 г, 40%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,91 (д, J=4,7 Гц, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,63 (д, J=4,7 Гц, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 2,53 (с, 3Н).

Промежуточное соединение j23: циклопропилметил-(Е)-2-((7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,45 г, 52%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,11 (дд, J=8,2, 0,9 Гц, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,83 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,57 (дд, J=8,2, 7,5 Гц, 1Н), 4,13 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 2,48 (с, 3Н), 1,26-1,04 (м, 1Н), 0,66-0,51 (м, 2Н), 0,38-0,21 (м, 2Н).

Промежуточное соединение j24: проп-2-ин-1-ил-(Е)-2-((7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,7 г, 85%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,13 (дд, J=8,2, 0,9 Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,80 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,62-7,55 (м, 1Н), 4,89 (д, J=2,5 Гц, 2Н), 2,55 (т, J=2,5 Гц, 1Н), 2,40 (с, 3Н).

Промежуточное соединение j25: метил-(Е)-2-((5,7-дицианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,135 г, 59%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,31 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 7,96-7,87 (м, 2Н), 7,49 (с, 1Н), 4,13 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 2,04 (д, J=1,0 Гц, 3Н).

Промежуточное соединение j26: Бут-2-ин-1-ил-(Е)-2-((7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,125 г, 36%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,11 (тд, J=4,4, 0,8 Гц, 2Н), 7,86 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,58 (дд, J=8,2, 7,4 Гц, 1Н), 4,86 (к, J=2,3 Гц, 2Н), 2,48 (с, 3Н), 1,89 (т, J=2,3 Гц, 3Н).

Промежуточное соединение j27: (2,2,2-трифторэтил)-2-((7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,079 г, 38%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,15-7,98 (м, 2Н), 7,95-7,88 (м, 1Н), 7,86-7,72 (м, 2Н), 4,66 (дк, J=11,7, 8,3 Гц, 2Н), 2,53-2,40 (м, 3Н).

Промежуточное соединение j28: метил-(Е)-2-((6-хлор-7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноат.

Желтое твердое вещество (0,24 г, 56%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ (м.д.): 8,01 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н).

Промежуточное соединение j29: (Е)-3-(2-циано-3-оксобут-1-ен-1-ил)бензо[*b*]тиофен-7-карбонитрил.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,23 г, 69%) получали общим способом j с использованием 3-оксобутаннитрила.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,07 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 2,63 (с, 3Н).

Промежуточное соединение j30: 3-((5-фтортиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метилен)пентан-2,4-дион.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,132 г, 61%) получали общим способом j.

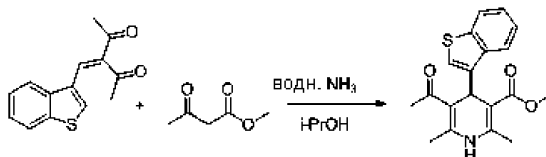
¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,83 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 2,48 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н).

Примеры

Получение дигидропиридинов

Способ А (Rampra, A et al., Forsch. 1992, 42, 1284).

Пример А1: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.



Смесь 3-(бензо[*b*]тиофен-3-илметилен)пентан-2,4-диона (0,24 г, 0,98 ммоль, 1 экв.), метил-3-

оксобутаноата (0,158 мл, 1,47 ммоль, 1,5 экв.) и 30% водного раствора аммиака (0,62 мл, 9,8 ммоль, 10 экв.) в и-PrOH (2 мл) нагревали при температуре кипения в течение 12 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток перемещали в воду и экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1%) в качестве элюента для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества (114 мг, 25%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,10 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,34 (дт, J =24,0, 7,1 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,27 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}^+]$: 341,1086, обнаружено: 341,1069.

Пример A1 представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, которые разделяли посредством полупрепаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: ChiralPak IA, 5 мкм, 4,6×250 мм, элюент: н-гексан/и-PrOH 95:5), получая пример A2 (энантиомер 1, T_r =22,54 мин, энантиомерный избыток 95,60%; чистота 96,46%) и пример A3 (энантиомер 2, T_r =18,10 мин, энантиомерный избыток 99,88%; чистота 92,87%). Чистоту определяли с помощью аналитической колонки RP-C18 (Gemini-NX C18 5 мкм, 4,6×150 мм; элюенты: ACN/вода/100 mM ацетата аммония, pH 7). Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример A4: 5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (73 мг, 22%) получали способом A.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,05 (д, J =7,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,29 (дт, J =15,0, 7,0 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,65 (уш.с, 2H), 5,34 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (с, 6H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 326,0910, обнаружено: 326,1011.

Пример A5: 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-5-бензоил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.

Титульное соединение в виде темно-желтого твердого вещества (63 мг, 16%) получали способом A.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,79-7,70 (м, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,53-7,31 (м, 5H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,72 (уш.с, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,77 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S} [\text{M}^+]$: 387,1293, обнаружено: 387,1286.

Пример A6: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-2-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде темно-желтого твердого вещества (15 мг, 5%) получали способом A, используя MeOH.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,21 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 5H), 7,30-7,24 (м, 3H), 6,02 (уш.с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} [\text{M}^+]$: 403,1242, обнаружено: 403,1252.

При синтезе Ганча следующих примеров вместо смесей 1,3-дикарбонильных соединений и аммиака использовали заранее полученные енамины.

Пример A8: 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-никотиноил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.

Титульное соединение в виде темно-желтого твердого вещества (60 мг, 19%) получали способом A с использованием (Е)-4-аминопент-3-ен-2-она в EtOH.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,64 (д, J =11,7 Гц, 2H), 7,84-7,60 (м, 3H), 7,35-7,21 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 5,97 (уш.с, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,77 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}^+]$: 388,1245, обнаружено: 388,1229.

Пример A9: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидро-[2,3'-бипиридин]-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (31 мг, 16%) получали способом A с использованием метил-(Z)-3-амино-3-(пиридин-3-ил)акрилата в уксусной кислоте.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,49 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,18 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,41 (т, J =7,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J =7,2 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,68 (уш.с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} [\text{M}^+]$: 404,1195, обнаружено: 404,1179.

Пример A10: 2,2,2-трифторэтил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (190 мг, 58%) получали способом A с использованием 2,2,2-трифторэтил-(Е)-3-аминобут-2-еноата в 2,2,2-трифторэтаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,08 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,35 (дт, J =21,4, 7,1 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,10 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,58-4,27 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 2H).

^{19}F -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =-73,39 (т, J =8,1 Гц).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S} [\text{M}^+]$: 409,0960, обнаружено: 409,0943.

Пример A10 гидролизировали для получения карбоновой кислоты по примеру A11.

Пример A11: 5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая ки-

слота.

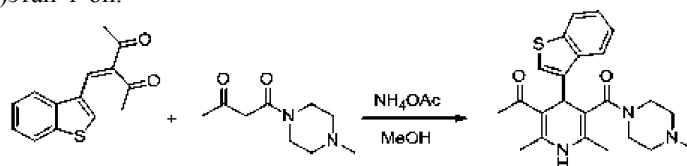
2,2,2-Трифторэтил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,05 г, 0,14 ммоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (3 мл) при комнатной температуре. Добавляли гидроксид натрия (0,42 мл, 0,84 ммоль, 6 экв.) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 4 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении и добавляли воду и 2 Н НСl (рН 6-7). Смесь экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием CH₂Cl₂/MeOH (4%) в качестве элюента для получения титульного соединения (15 мг, 38%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=11,82 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,14 (дд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=1,0, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (тд, J=1,6, 1,5 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₁₈H₁₇NO₃S [M⁺]: 327,0929, обнаружено: 327,0937.

Способ В (взят из WO 2006047537).

Пример В1: 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.



Смесь 3-(бензо[*b*]тиофен-3-илметил)пентан-2,4-диона (0,12 г, 0,49 ммоль, 1 экв.), 1-(4-метилпиперазин-1-ил)бутан-1,3-диона (0,1 г, 0,54 ммоль, 1,1 экв.), ацетата аммония (0,06 г, 0,73 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 15 мин. Реакционную смесь позволяли охлаждаться до RT, а затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием CH₂Cl₂/MeOH (5%) в качестве элюента для получения титульного соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, 16%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=14,8, 6,7 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,91 (уш.с, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,90 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,11-2,92 (м, 1H), 2,91-2,73 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,33-2,19 (м, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,55-1,36 (м, 1H), 0,40-0,17 (м, 1H).

HRMS (IE): m/z вычислено C₂₃H₂₇N₃O₂S [M⁺]: 409,1824, обнаружено: 409,1834.

Пример В2: 5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-N,N-диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 16%) получали способом В.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,86 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,68 (уш.с, 1H), 5,37 (с, 1H), 3,50-3,28 (м, 1H), 3,23-2,94 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,70-2,45 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 0,94 (т, J=6,0 Гц, 3H), 0,20 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₂₆N₂O₂S [M⁺]: 382,1715, обнаружено: 382,1724.

Пример В3: 1-(4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(морфолин-4-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (18 мг, 12%) получали способом В.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,45-7,28 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,66 (уш.с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,84 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,54-3,36 (м, 2H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,66-2,45 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,70 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено C₂₂H₂₄N₂O₃S [M⁺]: 396,1508, обнаружено: 396,1494.

Пример В4: 2-метоксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 16%) получали способом В.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 5,90 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,20 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,57-3,50 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено C₂₁H₂₃NO₄S [M⁺]: 385,1348, обнаружено: 385,1335.

Пример В5: 3-ацетамидопропил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (22 мг, 11%) получали способом В.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,56 (уш.с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,24-3,95 (м, 2H), 3,06-2,71 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,81-1,43 (м, 2H).

HRMS (IE): m/z вычислено C₂₃H₂₆N₂O₄S [M⁺]: 426,1613, обнаружено: 426,1603.

Пример В6: бензил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (19 мг, 10%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,01 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41-7,26 (м, 5H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,87 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,19-5,01 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+]: 417,1399, обнаружено: 417,1399.

Пример В7: 2-морфолиноэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 11%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,11 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,42-7,25 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,07 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,29-4,07 (м, 2H), 3,59 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,51 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,38-2,33 (м, 7H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 440,1770, обнаружено: 440,1783.

Пример В8: 2-(диметиламино)этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (15 мг, 7%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43-7,23 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,97 (уш.с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,19 (гептет, J=5,8 Гц, 2H), 2,59 (к, J=6,2 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 398,1664, обнаружено: 398,1663.

Пример В9: 2-ацетамидоэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (34 мг, 14%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,84 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,86 (уш.с, 1H), 4,25-4,09 (м, 1H), 4,07-3,86 (м, 1H), 3,60-3,38 (м, 1H), 3,24-3,08 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 412,1457, обнаружено: 412,1458.

Пример В10: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(метоксиметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (25 мг, 14%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,59 (д, J=26,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ [M^+]: 371,1191, обнаружено: 371,1176.

Пример В11: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((диметиламино)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (25 мг, 11%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,18 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,28 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,73-3,50 (м, 5H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 384,1508, обнаружено: 384,1506.

Пример В12: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (25 мг, 13%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,49-8,34 (м, 2H), 8,03 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35-7,20 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,08 (к, J=13,7 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 418,1351, обнаружено: 418,1360.

Пример В13: 4-метоксibenзил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (28 мг, 13%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,83 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,02 (д, J=2,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

HRMS (IE): m/z вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ [M^+]: 447,1504, обнаружено: 447,1506.

Пример В15: пиридин-2-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, 14%) получали способом В.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,53 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,15 (д, J=5,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,22 (д, J=3,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IQ) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 419,1429, обнаружено: 419,1436.

Пример В16: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(морфолино-метил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (25 мг, 10%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,16-7,97 (м, 2H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,17 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,82-3,69 (м, 5H), 3,64 (с, 4H), 2,52 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₆N₂O₄S [M⁺]: 426,1613, обнаружено: 426,1604.

Пример В16-а: диметил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-бис(морфолинометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,52 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,14 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,80 (д, J=4,6 Гц, 12H), 3,55 (д, J=1,7 Гц, 6H), 2,56 (тк, J=11,7, 5,9, 4,9 Гц, 8H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₇H₃₃N₃O₆S [M⁺]: 527,2090, обнаружено: 527,2064.

Пример В17: 2-гидроксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (25 мг, 10%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (дт, J=25,8, 7,3 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,25-4,05 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,83 (уш.с, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₀H₂₁NO₄S [M⁺]: 371,1191, обнаружено: 371,1190.

Пример В18: 1-(4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (15 мг, 10%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,26 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,37-2,23 (м, 1H), 2,13 (с, 4H), 1,27 (с, 1H), 1,11 (тдд, J=5,6, 4,3, 2,7 Гц, 1H), 1,05-0,88 (м, 3H), 0,86-0,75 (м, 1H), 0,70 (д, J=5,5 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₃NO₂S [M⁺]: 377,1424, обнаружено: 377,1428.

Пример В19: метил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,065 мг, 19%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50-7,22 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,68 (тт, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,22 (тд, J=8,9, 3,6 Гц, 2H), 3,82 (ддд, J=14,7, 9,0, 5,0 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₆H₃₀N₂O₅S [M⁺]: 482,1875, обнаружено: 482,1874.

Пример В20: (1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,06 мг, 26%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J=23,7, 11,3, 4,4 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,11-3,79 (м, 4H), 2,72-2,44 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,44 (с, 10H), 1,38-1,21 (м, 1H), 0,99 (тд, J=11,8, 4,2 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₉H₃₆N₂O₅S [M⁺]: 524,2345, обнаружено: 524,2349.

Пример В21: циклогексилметил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (35 мг, 17%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,19 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,87 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,70-1,46 (м, 6H), 1,27-1,01 (м, 4H), 1,01-0,75 (м, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₉NO₃S [M⁺]: 423,1868, обнаружено: 423,1876.

Пример В22: метил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,030 г, 11%) получали способом В.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,09 (ддд, J=8,1, 1,1, 0,7 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=7,8, 1,1, 0,7 Гц, 1H), 7,45-7,27 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,66 (уш.с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,73 (тт, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 2,37 (тт, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 2,22 (тт, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 1,13-0,86 (м, 6H), 0,80-0,52 (м, 6H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₅NO₃S [M⁺]: 419,1555, обнаружено: 419,1543.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 11,68 мин.

Пример В23: 5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-N-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксаид.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,04 г, 23%) получали способом В.

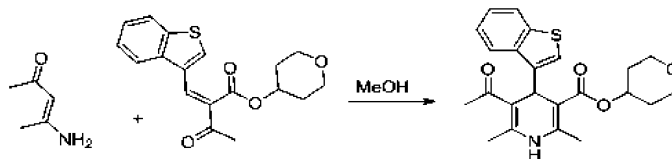
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,11-8,04 (м, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,41-7,27 (м, 3H), 7,25-6,98 (м, 6H), 5,66 (уш.с, 1H), 5,44 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₂N₂O₂S [M⁺]: 402,1402, обнаружено: 402,1403.

ВЭЖХ (96,5%): время удержания 24,12 мин.

Способ С.

Пример С1: тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.



Смесь тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-(Z)-2-(бензо[б]тиофен-3-илметил)-3-оксобутаноата (0,056 г, 0,17 ммоль) и (Е)-4-аминопент-3-ен-2-она (0,017 г, 0,17 ммоль) в метаноле (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 60 мин. Смеси позволяли охлаждаться до RT и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (2:1 гексан: этилацетат), получая светло-желтое твердое вещество (0,07 г, 43%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,13 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,42-7,26 (м, 2Н), 7,13 (с, 1Н), 5,77 (уш.с, 1Н), 5,49 (с, 1Н), 4,94 (тг, J=8,9, 4,5 Гц, 1Н), 3,84 (ддд, J=15,8, 12,0, 4,5 Гц, 2Н), 3,46 (ддд, J=12,0, 8,9, 6,2, 3,0 Гц, 2Н), 2,38 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,96-1,56 (м, 4Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₅NO₄S [M⁺]: 411,1504, обнаружено: 411,1503.

ВЭЖХ (99,4%): время удержания 22,96 мин.

Следующие примеры получали способом С.

Пример С2: (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,018 г, 28%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,12 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,44-7,23 (м, 2Н), 7,13 (с, 1Н), 5,87 (уш.с, 1Н), 5,48 (с, 1Н), 4,09-3,57 (м, 4Н), 3,53-3,08 (м, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,88-1,52 (м, 1Н), 1,52-1,08 (м, 4Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₇NO₄S [M⁺]: 425,1661, обнаружено: 425,1661.

ВЭЖХ (98,8%): время удержания 17,86 мин.

Пример С3: циклогексил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,07 г, 36%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,19-8,11 (м, 1Н), 7,85-7,72 (м, 1Н), 7,40-7,28 (м, 2Н), 7,12 (с, 1Н), 5,77 (уш.с, 1Н), 5,49 (с, 1Н), 4,77 (дт, J=9,2, 5,0 Гц, 1Н), 2,38 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,92-1,61 (м, 4Н), 1,47-1,13 (м, 6Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₇NO₃S [M⁺]: 409,1712, обнаружено: 409,1714.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 20,63 мин.

Пример С4: метил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,148 г, 45%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,08 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,42-7,26 (м, 2Н), 7,21 (с, 1Н), 6,96 (уш.с, 1Н), 5,50 (с, 1Н), 4,02-3,76 (м, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,63 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₁H₂₁NO₅S [M⁺]: 399,1140, обнаружено: 399,1148.

ВЭЖХ (95,2%): время удержания 20,91 мин.

Пример С5: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(2-метилбензо[б]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,065 г, 25%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,83 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,35-7,14 (м, 2Н), 5,63 (уш.с, 1Н), 5,59 (с, 1Н), 3,49 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₀H₂₁NO₃S [M⁺]: 355,1242, обнаружено: 355,1241.

ВЭЖХ (98,43%): время удержания 18,11 мин.

Пример С6: циклопропилметил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,065 г, 25%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,15 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,34 (дт, J=13,1, 7,4 Гц, 2Н), 7,16 (с, 1Н), 5,78 (уш.с, 1Н), 5,51 (с, 1Н), 3,88 (дд, J=7,6, 3,9 Гц, 2Н), 2,39 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н), 1,08 (ддт, J=10,9, 7,6, 3,9 Гц, 1Н), 0,51 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 0,20 (д, J=4,9 Гц, 2Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₂₃NO₃S [M⁺]: 381,1399, обнаружено: 381,1399.

ВЭЖХ (98,9%): время удержания 17,72 мин.

Пример С7: метил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2-(2-метоксиэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Светло-желтое твердое вещество (0,16 г, 64%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,09 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,43-7,27 (м, 2Н), 7,21

(уш.с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,61 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,26-3,11 (м, 1H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{21}H_{23}NO_4S [M^+]$: 385,1348, обнаружено: 385,1347.

ВЭЖХ (99,7%): время удержания 19,65 мин.

Пример C8: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,18 г, 64%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,45-7,24 (м, 8H), 7,13 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,85-4,66 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{26}H_{25}NO_4S [M^+]$: 447,1504, обнаружено: 447,1490.

ВЭЖХ (95,6%): время удержания 11,55 мин.

Пример C9: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(феноксиметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,11 г, 52%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,15-8,07 (м, 1H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,43-7,27 (м, 4H), 7,17 (с, 1H), 7,14 (уш.с, 1H), 7,07-6,93 (м, 3H), 5,50 (с, 1H), 5,36-5,12 (м, 2H), 3,67 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,15 (д, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{25}H_{23}NO_4S [M^+]$: 433,1348, обнаружено: 433,1346.

ВЭЖХ (96,0%): время удержания 10,20 мин.

Пример C10: фенэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,075 г, 21%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =7,98-7,89 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 3H), 7,24-7,13 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 5,75 (уш.с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,38 (дт, J=10,9, 6,6 Гц, 1H), 4,21 (дт, J=10,9, 7,2 Гц, 1H), 2,88 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{26}H_{25}NO_3S [M^+]$: 431,1555, обнаружено: 431,1549.

ВЭЖХ (97,6%): время удержания 17,80 мин.

Пример C11: метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,080 г, 40%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,53 (с, 1H), 8,09-7,91 (м, 1H), 7,91-7,79 (м, 1H), 7,37-7,16 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,28-2,20 (м, 1H), 1,00-0,59 (м, 8H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{23}H_{23}NO_3S [M^+]$: 393,1399, обнаружено: 393,1403.

ВЭЖХ (98,3%): время удержания 16,05 мин.

Пример C14: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,012 г, 6%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,00 (ддд, J=8,1, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=7,8, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 7,46-7,30 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,22 (уш.с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =-63,89 (3F).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{19}H_{16}F_3NO_3S [M^+]$: 395,0803, обнаружено: 395,0792.

ВЭЖХ (99,5%): время удержания 12,57 мин.

Пример C15 и пример C16: метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-бензил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат и метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(2-фенилацетил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Способом С получали примеры C15 и C16, которые разделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример C15: желтое твердое вещество (0,02 г, 6%).

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ =8,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41-7,26 (м, 7H), 7,14 (с, 1H), 5,70 (уш.с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,35 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,11 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{25}H_{23}NO_3S [M^+]$: 417,1399, обнаружено: 417,1400.

ВЭЖХ (98,6%): время удержания 12,86 мин.

Пример C16: желтое твердое вещество (0,078 г, 24%).

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ =8,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,82 (уш.с, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,91 (д, J=15,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,58 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{25}H_{23}NO_3S [M^+]$: 417,1399, обнаружено: 417,1396.

ВЭЖХ (95,4%): время удержания 15,69 мин.

Пример C18: метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(2-метоксиацетил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,03 г, 23%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,10 (д, J =8,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J =8,7 Гц, 1H), 7,41 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,33 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,32 (д, J =16,1 Гц, 1H), 3,92 (д, J =16,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ [M^+]: 371,1191, обнаружено: 371,1183.

ВЭЖХ (97,4%): время удержания 22,72 мин.

Пример С19: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-(метоксиметил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,062 г, 36%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,08 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,31 (т, J =7,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ [M^+]: 371,1191, обнаружено: 371,1187.

ВЭЖХ (96,0%): время удержания 26,61 мин.

Пример С20: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-(фторметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,015 г, 7%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,09 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,36 (дт, J =24,7, 7,3 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,72 (д, J =6,5 Гц, 1H), 5,65 (дд, J =47,7, 16,3 Гц, 2H), 5,44 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =122,68 (тд, J =47,7, 6,5 Гц).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$ [M^+]: 359,0991, обнаружено: 359,0977.

ВЭЖХ (96,8%): время удержания 13,25 мин.

Пример С21: циклопропилметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,055 г, 52%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,82 (дд, J =10,5, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (дд, J =8,7, 5,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,06 (тд, J =8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,97-3,80 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,19-1,02 (м, 1H), 0,62-0,43 (м, 2H), 0,28-0,15 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-118,91 (с).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_3\text{S}$ [M^+]: 399,1304, обнаружено: 399,1318.

ВЭЖХ (98,9%): время удержания 17,97 мин.

Пример С22: 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,085 г, 21%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,12 (д, J =7,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J =7,8 Гц, 1H), 7,34 (дт, J =12,9, 7,2 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,91 (дт, J =8,6, 4,4 Гц, 1H), 3,67 (дд, J =15,3, 7,8 Гц, 2H), 3,07 (дт, J =10,2, 5,2 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,62-1,52 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [M^+]: 510,2188, обнаружено: 510,2182.

ВЭЖХ (99,0%): время удержания 21,85 мин.

Пример С23: циклопентилметил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 14%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,13 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J =7,4 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 5,84 (уш.с, 1H), 5,50 (с, 1H), 3,95 (д, J =7,3 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,22-2,09 (м, 4H), 1,77-1,45 (м, 6H), 1,18-1,11 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+]: 409,1712, обнаружено: 409,1712.

ВЭЖХ (99,4%): время удержания 16,93 мин.

Пример С24: циклопропилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,035 г, 43%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,53-8,46 (м, 2H), 7,30 (дд, J =7,9, 4,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,95-3,73 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,03 (дд, J =12,7, 8,0, 5,0 Гц, 1H), 0,48 (д, J =8,0 Гц, 2H), 0,17 (д, J =4,4 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 382,1351, обнаружено: 382,1346.

ВЭЖХ (97,9%): время удержания 25,95 мин.

Пример С25: 1-метилпиперидин-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,025 г, 10%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,13 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,34 (дт, J =15,9, 7,3 Гц, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,78 (тт, J =8,5, 4,1 Гц, 1H), 2,67-2,50 (д, J =17,6 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,27 (д, J =2,3 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,12 (уш.с, 1H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,80-1,59 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 424,1821, обнаружено: 424,1827.

ВЭЖХ (96,8%): время удержания 33,18 мин.

Пример С26: циклопентил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,04 г, 17%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,14 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J =7,7 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,27-5,11 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,90-1,47 (м, 8H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+]: 395,1555, обнаружено: 395,1558.

ВЭЖХ (97,1%): время удержания 17,56 мин.

Пример С27: 4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,03 г, 11%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,15 (ддд, J =8,1, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J =7,8, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 5,78 (уш.с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,74 (тт, J =8,8, 4,2 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,66-1,50 (м, 3H), 1,46-1,27 (м, 3H), 1,27-1,16 (м, 1H), 0,88 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+]: 437,2025, обнаружено: 437,2028.

ВЭЖХ (98,3%): время удержания 16,78 мин.

Пример С28: циклобутил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,02 г, 9%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,14 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 5H), 2,15 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,82-1,66 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+]: 381,1399, обнаружено: 381,1408.

ВЭЖХ (99,0%): время удержания 17,42 мин.

Пример С29: метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 37%) получали способом С с использованием трифторуксусной кислоты (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,71 (дд, J =9,6, 3,6 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (тд, J =8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-63,84 (с, CF_3), -118,19 (тд, J =9,6, 4,9 Гц, F).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SF}_4$ [M^+]: 413,0709, обнаружено: 413,0702.

ВЭЖХ (99,1%): время удержания 13,51 мин.

Пример С30: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[3,2-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,015 г, 24%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,66 (дд, J =4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (дд, J =8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,18 (дд, J =8,2, 4,5 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 342,1038, обнаружено: 342,1034.

ВЭЖХ (98,8%): время удержания 22,75 мин.

Пример С31: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-метил-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 24%) получали способом С с использованием трифторуксусной кислоты (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,97-7,91 (м, 1H), 7,83 (ддд, J =7,7, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,99 (к, J =0,7 Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-63,65. (с, CF_3).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{SF}_3$ [M^+]: 395,0803, обнаружено: 395,0810.

ВЭЖХ (98,5%): время удержания 10,44 мин.

Пример С32: циклопропилметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,075 г, 50%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,90 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,29-1,13 (м, 1H), 0,59-0,46 (м, 2H), 0,21 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₂₂NO₃SCl [M⁺]: 415,1009, обнаружено: 415,0997.

ВЭЖХ (99,6%): время удержания 18,43 мин.

Пример С33: циклогексилметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,080 г, 61%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,10 (уш.с, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,05 (уш.с, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,90 (дд, J=27,5, 10,8, 6,6 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,85-1,43 (м, 6H), 1,32-1,01 (м, 3H), 1,01-0,78 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₈NO₃SCl [M⁺]: 457,1478, обнаружено: 457,1477.

ВЭЖХ (99,1%): время удержания 18,16 мин.

Пример С34: циклогексилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,075 г, 58%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,57-8,44 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,86 (дд, J=6,1, 3,5 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,70-1,44 (м, 6H), 1,16 (д, J=40,3 Гц, 3H), 0,91-0,74 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₈N₂O₃S [M⁺]: 424,1821, обнаружено: 424,1833.

ВЭЖХ (98,9%): время удержания 25,30 мин.

Пример С35: циклопентилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,095 г, 75%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,49 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,01-3,86 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,67-1,44 (м, 6H), 1,21-1,05 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₆N₂O₃S [M⁺]: 410,1664, обнаружено: 410,1665.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 25,14 мин.

Пример С36: циклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,028 г, 48%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,59-8,40 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,75 (тт, J=8,8, 3,9 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,87-1,74 (м, 1H), 1,75-1,55 (м, 3H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,45-1,13 (м, 5H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₆N₂O₃S [M⁺]: 410,1664, обнаружено: 410,1665.

ВЭЖХ (98,2%): время удержания 24,87 мин.

Пример С37: циклопентил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,034 г, 59%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,53-8,42 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,16 (дк, J=6,1, 3,0 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,80 (тд, J=15,9, 14,5, 6,1 Гц, 2H), 1,67-1,46 (м, 6H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₂₄N₂O₃S [M⁺]: 396,1508, обнаружено: 396,1505.

ВЭЖХ (98,9%): время удержания 25,70 мин.

Пример С38: метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,022 г, 51%) получали способом С с использованием трифторуксусной кислоты (1,5 экв.) в метаноле.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-63,85 (с, CF₃).

HRMS (IE) m/z вычислено C₁₉H₁₅NO₃SF₃Cl [M⁺]: 429,0413, обнаружено: 429,0413.

ВЭЖХ (95,7%): время удержания 13,94 мин.

Пример С39: бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,070 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,50-8,44 (м, 1H), 8,26 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,26 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₂N₂O₃S [M⁺]: 418,1351, обнаружено: 418,1358.

ВЭЖХ (99,4%): время удержания 26,38 мин.

Пример С40: (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,029 г, 45%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,55-8,43 (м, 2Н), 7,32 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 5,45 (с, 1Н), 3,99-3,77 (м, 4Н), 3,24 (дтд, J=20,2, 11,6, 2,5 Гц, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н), 1,47-1,15 (м, 5Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₆N₂O₄S [M⁺]: 426,1613, обнаружено: 426,1600.

ВЭЖХ (99,5%): время удержания 32,56 мин.

Пример С41: бензил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,018 г, 11%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,75-7,63 (м, 2Н), 7,33-7,17 (м, 5Н), 7,16 (с, 1Н), 7,04 (тд, J=8,9, 8,5, 2,0 Гц, 1Н), 5,92 (с, 1Н), 5,42 (с, 1Н), 5,10 (к, J=12,3 Гц, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н), 2,13 (с, 3Н).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-118,53 (с, CF).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₂NO₃SF [M⁺]: 435,1304, обнаружено: 435,1307.

ВЭЖХ (97,1%): время удержания 18,43 мин.

Пример С42: бензил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,065 г, 60%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,06 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,39-7,18 (м, 6Н), 7,13 (с, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 5,44 (с, 1Н), 5,27-4,96 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 2,13 (с, 3Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₂NO₃SCl [M⁺]: 451,1011, обнаружено: 451,1011.

ВЭЖХ (97,4%): время удержания 18,38 мин.

Пример С43: (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,076 г, 46%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,10 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,27-7,24 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,15 (уш.с, 1Н), 5,39 (с, 1Н), 3,93-3,82 (м, 4Н), 3,50-3,19 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,03 (с, 3Н), 1,89-1,63 (м, 2Н), 1,51-1,47 (м, 1Н), 1,35-1,17 (м, 2Н).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₆NO₄SCl [M⁺]: 459,1271, обнаружено: 459,1272.

ВЭЖХ (99,4%): время удержания 24,50 мин.

Пример С44: (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,097 г, 57%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,79 (д, J=9,7 Гц, 1Н), 7,70 (дд, J=8,3, 5,1 Гц, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 7,06 (т, J=8,3 Гц, 1Н), 6,02 (с, 1Н), 5,40 (с, 1Н), 3,99-3,73 (м, 4Н), 3,28 (дт, J=25,5, 12,5 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 1,81 (с, 1Н), 1,54-1,13 (м, 4Н).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-118,74 (с, CF).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₆NO₄SF [M⁺]: 443,1567, обнаружено: 443,1574.

ВЭЖХ (99,6%): время удержания 24,69 мин.

Пример С45: бензил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,015 г, 27%) получали способом С с использованием трифторуксусной кислоты (1,5 экв.) в метаноле.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=7,97-7,90 (м, 1Н), 7,85-7,77 (м, 1Н), 7,35-7,29 (м, 2Н), 7,29-7,22 (м, 3Н), 7,16-7,07 (м, 3Н), 6,18 (с, 1Н), 5,53 (с, 1Н), 5,07 (к, J=12,2 Гц, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-63,64 (с, CF₃).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₀NO₃SF₃ [M⁺]: 471,1116, обнаружено: 471,1117.

ВЭЖХ (99,3%): время удержания 12,46 мин.

Пример С46: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,091 г, 55%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,50-8,42 (м, 2Н), 7,76-7,63 (м, 2Н), 7,21 (с, 1Н), 7,04 (тд, J=8,7, 2,5 Гц, 1Н), 6,96 (д, J=5,2 Гц, 2Н), 6,13 (с, 1Н), 5,45 (с, 1Н), 5,11 (к, J=13,7 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-118,54 (с, CF).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₁N₂O₃SF [M⁺]: 436,1257, обнаружено: 436,1255.

ВЭЖХ (99,5%): время удержания 26,10 мин.

Пример С47: 4-фторбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,050 г, 43%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,49 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 4H), 6,95 (т, J=8,6 Гц, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,11-4,93 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-113,87 (с, CF).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$ [M^+]: 436,1257, обнаружено: 436,1259.

ВЭЖХ (98,5%): время удержания 20,40 мин.

Пример C48: пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,025 г, 15%) получали способом С с использованием ацетата аммония (1,5 экв.) в метаноле.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,50 (д, J=11,7 Гц, 2H), 8,01-7,96 (м, 1H), 7,85-7,66 (м, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,17 (т, J=6,5 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,08 (д, J=3,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 418,1351, обнаружено: 418,1346.

ВЭЖХ (98,0%): время удержания 24,79 мин.

Пример C51: 1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-бензил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

Выход: 8% (18 мг, желтое твердое вещество).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45-7,28 (м, 5H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,15 (дд, J=16,5 Гц, J=41,8 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+]: 401,1450, обнаружено: 401,1442.

Пример C52: 1-(5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)-2-фенилэтан-1-он.

Светло-желтое твердое вещество (35 мг, 15%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,47-7,25 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,15 (дд, J=94,6, 16,2 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+]: 401,1450, обнаружено: 401,1437.

Пример C53: метил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 26%) получали способом С с использованием 1,5 экв. TFA.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,56 (уш.с, 1H), 8,36 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,52 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-63,72 (CF_3).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}_3$ [M^+]: 396,0755, обнаружено: 396,0768.

Пример C54: 1-(2-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (10 мг, 15%) получали способом С с использованием 1,5 экв. TFA.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,60 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,35-3,14 (м, 2H), 2,80-2,65 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,26-2,12 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,39-1,22 (м, 2H), 1,23-1,04 (м, 2H), 1,06-0,82 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-67,14 (CF_3).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$ [M^+]: 449,1385, обнаружено: 449,1378.

Пример C55: 4-(((5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбонил)окси)метил)бензойная кислота.

4-(трет-бутоксикарбонил)бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (желтое твердое вещество, 30 мг, 66%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,86 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,60 (с, 9H).

Гидролиз сложного эфира: смесь 4-(трет-бутоксикарбонил)бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,05 г, 0,09 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при 0°C. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) в дихлорметане (2 мл) при той же температуре в течение 60 мин. Смеси позволяли нагреться до RT и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5% DCM в метаноле), получая желтое твердое вещество (0,012 г, 27%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =17,14 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,02 (дд, J=4,8, 3,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=6,2, 3,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 5,05

(с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{26}H_{23}NO_5SNa [M^{+Na}]$: 484,1189, обнаружено: 484,1188.

Пример C56: бензил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Способом С с использованием 1,5 экв. TFA в диоксане получали титульное соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, 12%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,51 (с, 1H), 8,23 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,32-7,07 (м, 7H), 6,45 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,09 (д, J =2,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ =-63,44 (CF_3).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{19}N_2O_3SF_3 [M^+]$: 472,1068, обнаружено: 472,1067.

Пример C57: пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (60 мг, 50%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,52 (д, J =4,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,46 (д, J =7,8 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (тд, J =8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ =-118,51 (к, J =9,2 Гц, CF).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{21}N_2O_3SF [M^+]$: 436,1257, обнаружено: 436,1252.

Пример C58: пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (68 мг, 49%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,52 (с, 2H), 7,98 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J =7,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J =7,1 Гц, 1H), 7,23-7,10 (м, 3H), 5,93 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,08 (к, J =12,8 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{21}N_2O_3SBr [M^+]$: 496,0456, обнаружено: 496,0462.

Пример C59: пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 31%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,52 (д, J =15,9 Гц, 2H), 8,29 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,07 (к, J =13,7, 13,0 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{25}H_{21}N_3O_3S [M^+]$: 443,1304, обнаружено: 443,1288.

Пример C60: пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (68 мг, 35%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,52 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,69 (д, J =8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J =7,8 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{21}N_2O_3SCl [M^+]$: 452,0961, обнаружено: 452,0959.

Пример C61: пиридин-3-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, 34%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,62-8,40 (м, 3H), 8,29 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 3H), 6,05 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,09 (к, J =12,6 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{23}H_{21}N_3O_3S [M^+]$: 419,1304, обнаружено: 419,1306.

Пример C62: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, 48%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,46 (д, J =4,7 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (д, J =8,5 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,99 (д, J =5,0 Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,22-5,03 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{21}N_2O_3SCl [M^+]$: 452,0961, обнаружено: 452,0954.

Пример C63: 4-(циклопропилкарбамоил)бензил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 13%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,00 (дд, J =6,9, 2,4 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 1H), 7,61 (д, J =8,2 Гц, 2H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,18 (д, J =8,2 Гц, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,18 (уш.с, 1H), 5,87 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,90 (дт, J =6,9, 3,6 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 0,93-0,82 (м, 2H), 0,67-0,57 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{29}H_{29}N_2O_4S [M^+]$: 501,1843, обнаружено: 501,1841.

Пример C64: пиридин-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (28 мг, 40%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,51-8,41 (м, 3H), 8,37 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,96 (д, J=5,5 Гц, 2H), 5,49 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,04 (к, J=15,0 Гц, 2H), 2,35 (с, 6H), 2,18 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₁N₃O₃S [M⁺]: 419,1304, обнаружено: 419,1304.

Пример C65: 4-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (131 мг, 72%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,50 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,99 (к, J=12,5 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₁N₂O₃SBr [M⁺]: 496,0456, обнаружено: 496,0441.

Пример C66: 3-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (115 мг, 54%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,50 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,33 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,23-7,01 (м, 4H), 5,97 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,02 (к, J=12 Гц, 2H), 2,38 (с, 3), 2,36 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₁N₂O₃SBr [M⁺]: 496,0456, обнаружено: 496,0456.

Пример C67: 2-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (127 мг, 74%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,46 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,23-7,05 (м, 5H), 6,04 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,14 (к, J=15 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₁N₂O₃SBr [M⁺]: 496,0456, обнаружено: 496,0446.

Пример C68: (3-фторпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 47%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,50 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,44-8,30 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,20 (к, J=4,9 Гц, 2H), 6,88 (т, J=5,4 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,24-5,09 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-132,30 (с, CF).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₀N₃O₃SF [M⁺]: 437,1209, обнаружено: 437,1215.

Пример C69: пиримидин-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, 58%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,13 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,50 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 5,08 (к, J=12 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₂₀N₄O₃S [M⁺]: 420,1256, обнаружено: 420,1262.

Пример C70: (5-бромпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (84 мг, 63%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,58 (с, 1H), 8,50 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,22 (дд, J=4,3, 7,8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,32 (уш.с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,04 (к, J=13 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₀N₃O₃SBr [M⁺]: 497,0409, обнаружено: 497,0412.

Пример C71: 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (17 мг, 27%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,60-8,47 (м, 1H), 8,36 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,23-7,09 (м, 5H), 7,08-6,99 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,64 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₆H₂₇N₂O₃S [M⁺]: 447,1737, обнаружено: 447,1736.

Пример C72: 3-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (38 мг, 58%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,55-8,45 (м, 1H), 8,34 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,06 (к, J=12 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₁N₃O₃S [M⁺]: 443,1304, обнаружено: 443,1310.

Пример C73: 4-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (25 мг, 40%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,55-8,45 (м, 1H), 8,34 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,19-4,93 (к, J=12 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₁N₃O₃S [M⁺]: 443,1304, обнаружено: 443,1306.

Пример С74: (6-хлорпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (80 мг, 54%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,57-8,46 (м, 1H), 8,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,13-4,93 (к, J=12 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₀N₃O₃SCl [M⁺]: 453,0914, обнаружено: 453,0894.

Пример С75: 3-морфолинобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (50 мг, 69%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,51-8,45 (м, 1H), 8,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,24-7,11 (м, 3H), 6,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J=6,9 Гц, 2H), 5,92 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,04 (д, J=3,0 Гц, 2H), 3,88 (д, J=4,8 Гц, 4H), 3,09 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₈H₂₉N₃O₄S [M⁺]: 503,1879, обнаружено: 503,1878.

Пример С76: 4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (45 мг, 73%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,57-8,45 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,71 (тт, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,70-1,49 (м, 3H), 1,35-1,17 (м, 5H), 0,86 (с, 3H), 0,83 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₃₀N₂O₃S [M⁺]: 438,1977, обнаружено: 438,1967.

Пример С77: (2-хлорпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (117 мг, 75%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,53 (с, 1H), 8,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 7,01 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,13-4,96 (к, J=12 Гц, 2H), 2,40 (с, 6H), 2,19 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₀N₃O₃SCl [M⁺]: 453,0914, обнаружено: 453,0927.

Пример С78: тетрагидро-2H-пиран-4-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (25 мг, 51%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,50 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,92 (тт, J=8,9, 4,2 Гц, 1H), 3,81 (ддт, J=16,6, 11,5, 4,2 Гц, 2H), 3,46 (ддт, J=12,0, 5,3, 2,9 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,53-1,40 (м, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₂₄N₂O₄S [M⁺]: 412,1457, обнаружено: 412,1457.

Пример С79: 4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (45 мг, 83%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,57-8,48 (м, 2H), 7,33 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,96-1,58 (м, 8H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ=-95,77 (д, J=247,3 Гц CF).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₃H₂₄N₂O₃SF₂ [M⁺]: 446,1476, обнаружено: 446,1475.

Пример С80: 5-ацетил-N-бензил-N,2,6-триметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (37 мг, 67%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,51 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,16-8,06 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 5H), 7,08-6,98 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,65 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,07 (д, J=14,1 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,68 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₅H₂₅N₃O₂S [M⁺]: 431,1667, обнаружено: 431,1675.

Пример С81: оксетан-3-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (5,2 мг, 6%) получали способом С.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,40 (к, J=5,9 Гц, 1H), 4,89-4,80 (м, 2H), 4,61-4,49 (м, 2H), 2,55 (тт, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,01 (ддп, J=18,2, 8,6, 4,6 Гц, 2H), 0,69 (дк, J=7,4, 4,6, 4,0 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{23}H_{22}NO_4SBr [M^+]$: 487,0453, обнаружено: 487,0439.

Пример С82: изопропил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (21 мг, 14%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,14 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,03 (п, J =6,2 Гц, 1H), 2,53 (ддд, J =8,8, 5,7, 3,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,21 (д, J =6,2 Гц, 3H), 1,12 (д, J =6,2 Гц, 3H), 1,01-0,88 (м, 2H), 0,67 (дквд, J =11,1, 5,7, 3,4 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{23}H_{24}NO_3SBr [M^+]$: 473,0660, обнаружено: 473,0677.

Пример С83: метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (8 мг, 18%) получали способом С с использованием 1,5 экв. TFA в MeOH.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,00 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J =7,5 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,20 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ =63,85 (с, CF_3).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{19}H_{15}NO_3SF_3Br [M^+]$: 472,9908, обнаружено: 472,9915.

Пример С84: циклопропилметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (20 мг, 13%) получали способом С с использованием диоксана.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,15 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,70 (уш.с, 1H), 5,47 (уш.с, 1H), 3,95-3,86 (м, 2H), 2,59 (тт, J =8,7, 5,7 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,12-0,87 (м, 3H), 0,73-0,59 (м, 2H), 0,57-0,44 (м, 2H), 0,26-0,14 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{24}NO_3SBr [M^+]$: 485,0660, обнаружено: 485,0676.

Пример С85: метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(2,2,2-трифторацетил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (42 мг, 44%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,64 (д, J =8,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J =7,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J =7,8 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,89 (уш.с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,59 (тт, J =8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,06-0,85 (м, 2H), 0,81-0,58 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{23}H_{20}NO_4SF_3 [M^+]$: 463,1065, обнаружено: 463,1054.

Пример С86: 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (18 мг, 18%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,06 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,21-7,10 (м, 5H), 7,07-6,98 (м, 2H), 5,87 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,64 (с, 3H).

HRMS (ESI) m/z вычислено $C_{27}H_{26}NO_3SBr [M^+]$: 546,0709, обнаружено: 546,0711.

ВЭЖХ (98,2%): время удержания 18,30 мин.

Пример С87: метил-5-ацетил-4-(7-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (80 мг, 69%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,07-7,99 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,15 (д, J =1,7 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,59 (тт, J =8,4, 5,7 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,04-0,90 (м, 2H), 0,66 (дтт, J =9,0, 5,7, 3,4 Гц, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{21}H_{20}NO_3SCl [M^+]$: 401,0852, обнаружено: 401,0855.

ВЭЖХ (99,1%): время удержания 18,66 мин.

Пример С88: метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (55 мг, 80%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,35 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J =7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J =7,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,66 (уш.с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,59 (гептет, J =6,9, 6,2 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,09-0,84 (м, 2H), 0,7509-0,57 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): -62,96 (с, CF_3).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{22}H_{20}NO_3SF_3 [M^+]$: 435,1116, обнаружено: 435,1129.

ВЭЖХ (99,4%): время удержания 19,68 мин.

Пример С89: 3-хлорбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (78 мг, 53%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,49 (дд, J =4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,29 (дд, J =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 4H), 7,01 (дт, J =7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,09-4,97 (м, 2H), 2,37 (с, 3H),

2,34 (с, 6H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{21}N_2O_3SCl [M^+]$: 452,0961, обнаружено: 452,0966.

ВЭЖХ (98,6%): время удержания 19,83 мин.

Пример С90: 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (20 мг, 17%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,05 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 5,67 (уш.с, 1H), 5,50 (с, 1H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,03-0,77 (м, 2H), 0,76-0,57 (м, 2H).

HRMS (ESI) m/z вычислено $C_{29}H_{28}NO_3SBrNa [M^{+Na}]$: 572,0865, обнаружено: 572,0865.

ВЭЖХ (98,82%): время удержания R_t 17,16 мин.

Пример С91: циклогексил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (70 мг, 79%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,52 (с, 1H), 8,46 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J =8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,69 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,83-4,71 (м, 1H), 2,64-2,47 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,68-1,50 (м, 4H), 1,35-1,19 (м, 4H), 1,08-0,87 (м, 2H), 0,78-0,58 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{25}H_{28}N_2O_3S [M^+]$: 436,1821, обнаружено: 436,1841.

ВЭЖХ (99,3%): время удержания 18,47 мин.

Пример С92: 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (15 мг, 16%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,50 (дд, J =4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 4H), 7,11 (с, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 5,71 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 2,65-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,03-0,83 (м, 2H), 0,76-0,58 (м, 2H).

HRMS (ESI) m/z вычислено $C_{28}H_{29}N_2O_3S [M^+]$: 473,1893, обнаружено: 473,1891.

ВЭЖХ (95,7%): время удержания 25,13 мин.

Пример С93: 1-(4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-он.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (80 мг, 56%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,09 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,84 (уш.с, 1H), 5,50 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,20-2,01 (м, 4H), 1,41-1,22 (м, 1H), 1,20-1,06 (м, 1H), 1,07-0,90 (м, 3H), 0,84-0,65 (м, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{23}H_{22}NO_2SBr [M^+]$: 455,0555, обнаружено: 455,0540.

ВЭЖХ (99,1%): время удержания 22,48 мин.

Пример С94: 3-хлорбензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (16 мг, 13%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,53 (д, J =4,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 7,07 (д, J =7,4 Гц, 1H), 5,79 (уш.с, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,16-5,04 (м, 2H), 2,73-2,51 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,08-0,87 (м, 2H), 0,83-0,61 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{26}H_{23}N_2O_3SCl [M^+]$: 478,1118, обнаружено: 478,1118.

ВЭЖХ (96,7%): время удержания 19,79 мин.

Пример С95: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (10 мг, 7%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,52 (д, J =3,9 Гц, 1H), 8,35 (дд, J =8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, J =8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,87-6,75 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): -116,44 (CF).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{26}H_{25}N_2O_3SF [M^+]$: 464,1570, обнаружено: 464,1570.

ВЭЖХ (98,2%): время удержания 19,52 мин.

Пример С96: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 17%) получали способом С.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,03 (д, J =8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,17 (т, J =7,9 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,98 (дд, J =8,7, 5,4 Гц, 2H), 6,80 (т, J =8,7 Гц, 2H), 5,61 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 2,62-2,45 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,04-0,82 (м, 2H), 0,76-0,59 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): -116,65 (CF).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{29}H_{27}N_2O_3SBrFNa [M^{+Na}]$: 590,0771, обнаружено: 590,0772.

ВЭЖХ (98,0%): время удержания 18,52 мин.

Пример С97: 2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (38 мг, 24%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,55-8,44 (м, 1H), 8,33 (дд, $J=8,2$, 1,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=8,2$, 4,6 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 6,79 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,97 (уш.с, 1H), 5,46 (с, 1H), 2,60-2,43 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,00-0,80 (м, 2H), 0,78-0,56 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -116,53 (CF).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$ [M^+]: 491,1799, обнаружено: 491,1800.

ВЭЖХ (98,9%): время удержания 19,26 мин.

Пример С98: метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (94 мг, 71%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,89 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J=8,0$, 5,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, $J=9,7$, 8,0 Гц, 1H), 5,63 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,60 (тт, $J=8,7$, 5,7 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,08-0,85 (м, 2H), 0,74-0,56 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -116,08 (CF).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SF}$ [M^+]: 385,1148, обнаружено: 385,1132.

ВЭЖХ (99,3%): время удержания 22,58 мин.

Пример С99: циклопропилметил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (12 мг, 26%) получали способом С с использованием диоксана.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,53-8,50 (м, 1H), 8,46 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,2$, 4,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,71 (уш.с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,90 (дд, $J=7,3$, 2,7 Гц, 2H), 2,60 (тт, $J=8,6$, 5,7 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,05-0,91 (м, 3H), 0,72-0,61 (м, 2H), 0,55-0,43 (м, 2H), 0,27-0,12 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 408,1508, обнаружено: 408,1509.

ВЭЖХ (99,7%): время удержания 30,16 мин.

Пример С100: циклопентил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (27 мг, 14%) получали способом С с использованием диоксана.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,52 (дд, $J=4,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,46 (дд, $J=8,2$, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,2$, 4,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,71 (уш.с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,24-5,11 (м, 1H), 2,62-2,45 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,92-1,72 (м, 2H), 1,64-1,44 (м, 6H), 1,07-0,85 (м, 2H), 0,76-0,56 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 422,1664, обнаружено: 422,1662.

ВЭЖХ (99,7%): время удержания 30,24 мин.

Пример С101: циклопропилметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (9 мг, 26%) получали способом С с использованием диоксана.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,56-8,41 (м, 1H), 7,66 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,71 (уш.с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,98-3,77 (м, 2H), 2,70-2,52 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,09-0,92 (м, 3H), 0,77-0,58 (м, 2H), 0,53-0,39 (м, 2H), 0,27-0,10 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 432,1508, обнаружено: 432,1516.

ВЭЖХ (97,8%): время удержания 22,16 мин.

Пример С102: метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклобутил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (41 мг, 29%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,09 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,10 (уш.с, 1H), 5,41 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,33-2,17 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,06-1,78 (м, 5H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{SBr}$ [M^+]: 459,0504, обнаружено: 459,0505.

ВЭЖХ (95,2%): время удержания 18,21 мин.

Пример С103: диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (80 мг, 65%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,36 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=9,2$, 7,3 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,64 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,77-0,65 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 408,1144, обнаружено: 408,1153.

ВЭЖХ (99,2%): время удержания 12,64 мин.

Пример C104: метил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (40 мг, 48%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,24 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,73 (уш.с, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,87-2,71 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,13-0,99 (м, 2H), 0,82-0,65 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M^+]: 375,1041, обнаружено: 375,1046.

ВЭЖХ (99,0%): время удержания 21,27 мин.

Пример C105: метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопентил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (59 мг, 40%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,06 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,88 (уш.с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,26-4,02 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 4H), 1,53-1,38 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SBr}$ [M^+]: 473,0660, обнаружено: 473,0647.

ВЭЖХ (97,4%): время удержания 12,81 мин.

Пример C106: метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклогексил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (89 мг, 59%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,05 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,00 (уш.с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,80-3,66 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,92-1,69 (м, 5H), 1,44-1,20 (м, 5H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SBr}$ [M^+]: 487,0817, обнаружено: 487,0801.

ВЭЖХ (96,7%): время удержания 11,94 мин.

Пример C107: метил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (15 мг, 13%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,25 (дд, $J=8,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,57 (уш.с, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,87-2,70 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,16-0,83 (м, 5H), 0,80-0,63 (м, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M^+]: 401,1198, обнаружено: 401,1199.

ВЭЖХ (96,5%): время удержания 15,42 мин.

Пример C108: 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (33 мг, 18%) получали способом С.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,98 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,27-7,04 (м, 6H), 5,80 (уш.с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,48-2,41 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,73-1,60 (м, 4H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{SBr}$ [M^+]: 607,1504, обнаружено: 607,1491.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 9,94 мин.

Пример C109: 3-(циклопропилметил)-5-метил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение получали с использованием варианта способа С посредством нагревания в диоксане в запаянной пробирке при 130°C в течение ночи, получая желтое твердое вещество (35 мг, 28%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,40 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,61 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,81-2,65 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,02 (дд, $J=8,9, 5,5$ Гц, 2H), 0,95-0,80 (м, 1H), 0,72 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 0,38 (т, $J=9,7$ Гц, 2H), 0,06 (с, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [M^+]: 471,1349, обнаружено: 471,1347.

Пример C110: 3-(циклопропилметил)-5-метил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение получали с использованием варианта способа С посредством нагревания в диоксане в запаянной пробирке при 130°C в течение ночи, получая желтое твердое вещество (20 мг, 15%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,41 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,56 (уш.с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,79 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,85-2,61 (м, 2H), 1,09-0,84 (м, 5H), 0,75-0,55 (м, 4H), 0,47-0,29 (м, 2H), 0,15-0,02 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ [$\text{M}^{+\text{Na}}$]: 497,1505, обнаружено: 497,1503.

Пример C111: циклопропилметил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение получали с использованием варианта способа С посредством нагревания ре-

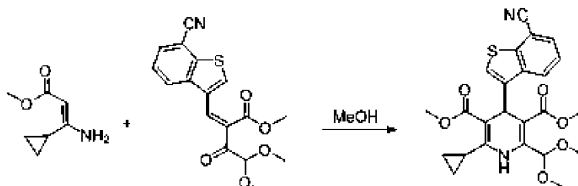
акционной смеси в MeOH в запаянной пробирке при 130°C в течение 7 ч, получая желтое твердое вещество (8 мг, 7%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,24 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,73 (уш.с, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,75 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,92-2,70 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,14-0,97 (м, 2H), 0,88-0,66 (м, 3H), 0,40-0,12 (м, 2H), 0,08-0,17 (м, 2H).

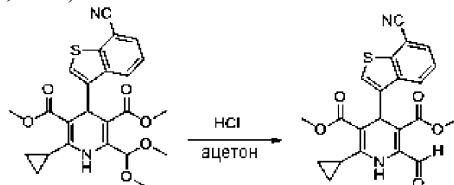
HRMS (IE) m/z вычислено C₂₄H₂₁N₃NaO₂S [M⁺Na]: 438,1247, обнаружено: 438,1245.

Пример C112: диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

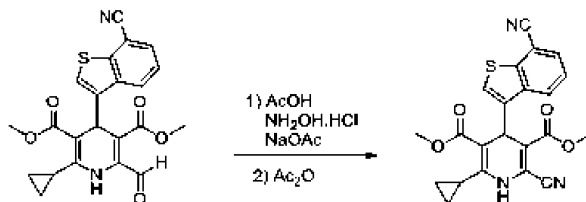
Титульное соединение получали с использованием трех стадий по Y. Satoh et al., Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 3189-3201.



На первой стадии диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-(диметоксиметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат получали с использованием варианта способа С посредством нагревания реакционной смеси в метаноле в запаянной пробирке при 130°C в течение 90 мин, получая желтое твердое вещество (130 мг, 48%).



На второй стадии диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-(диметоксиметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (0,100 г, 0,21 ммоль) перемешивали в ацетоне (4 мл) и 4 Н соляной кислоте (0,53 мл, 2,13 ммоль) при комнатной температуре в течение 60 мин. Удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и промывали толуолом, насыщенным раствором бикарбоната и соляным раствором. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) фильтровали и концентрировали, получая диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-формил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



На третьей стадии смесь диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-формил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата, ацетата натрия (0,026 г, 0,32 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (0,018 г, 0,25 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли уксусный ангидрид (0,142 мл, 1,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, а затем при 95°C в течение 120 мин. Удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток перемещали в этилацетат и промывали толуолом, насыщенным раствором бикарбоната и соляным раствором. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (4:1 гексан:этилацетат), получая титульное соединение диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,030 г, 34%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,73 (уш.с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,64 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,03-2,86 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₂H₁₈N₃O₄S [M⁺]: 420,1013, обнаружено: 420,1012.

Пример C113: диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,046 г, 41%) получали, следуя 3-стадийному способу, описанному выше для синтеза примера C112.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,70 (уш.с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{20}H_{14}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 392,0700, обнаружено: 392,0698.

Пример C114: метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокс)метил)-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

На первой стадии получали метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-((2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокс)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат с использованием варианта способа С посредством нагревания в метаноле в запаянной пробирке при 130°C в течение 7 ч, получая желтое твердое вещество (120 мг, 60%).

Снятие защитных групп: на второй стадии метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-((2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокс)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,060 г, 0,11 ммоль) и моногидрат гидразина (0,018 г, 0,56 ммоль) нагревали в этаноле (3 мл) при 78°C в течение 5 мин. Смесь позволяли охлаждаться до RT и после добавления моногидрата гидразина (0,018 г, 0,56 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол 10%), получая желтое твердое вещество (0,020 г, 44%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,15-8,01 (м, 2H), 7,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (дт, $J=24,5$, 6,8 Гц, 2H), 7,15 (уш.с, 1H), 5,45 (уш.с, 1H), 4,85-4,49 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,57 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,97 (уш.с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,78 (уш.с, 3H).

Пример C115: метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокс)метил)-4-(7-бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,030 г, 33%) получали, следуя 2-стадийному способу, описанному выше для синтеза примера C114.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,10 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,85-4,56 (м, 2H), 3,60 (с, 5H), 2,99 (с, 2H), 2,42 (с, 5H), 2,13 (с, 3H).

Пример C116: метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокс)метил)-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 51%) получали, следуя 2-стадийному способу, описанному выше для синтеза примера C114.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,41 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,27 (уш.с, 1H), 7,66 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,85-4,56 (м, 2H), 3,59 (с, 5H), 2,98 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,83 (с, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{22}H_{24}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 426,1482, обнаружено: 426,1480.

Примеры C117 и C118 получали посредством следующего 3-стадийного синтеза.

Пример C117: диметил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-формил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

На первой стадии диметил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-(диметоксиметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат получали с использованием варианта способа С посредством нагревания в метаноле в запаянной пробирке при 130°C в течение 1,5 ч, получая желтое твердое вещество (0,130 г, 48%).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,36 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 2,89-2,79 (м, 1H), 1,11-0,89 (м, 2H), 0,91-0,58 (м, 2H).

Снятие защитных групп: На второй стадии смесь диметил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-(диметоксиметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (0,100 г, 0,21 ммоль) и 4 Н соляной кислоты (0,53 мл, 2,13 ммоль) в ацетоне (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток перемещали в этилацетат, промывали толуолом, насыщенным раствором бикарбоната и соляным раствором, а затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая титульное соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,50 (с, 1H), 8,33 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,62 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,98 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,17-2,05 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{22}H_{19}N_2O_5S$ [M^{+1}]: 423,1009, обнаружено: 423,1007.

Пример C118: диметил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-(гидроксиметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Восстановление: На третьей стадии борогидрид натрия (0,005 г, 0,13 ммоль) добавляли в смесь диметил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-формил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (0,047 г, 0,11 ммоль) в этаноле (3 мл) при 0°C, которую перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (2:1 гексан:этилацетат), получая титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,026 г, 56%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,33 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,82 (уш.с, 2H), 3,61 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,93 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,86 (уш.с, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H).

Пример C119: диметил-4-(7-цианобензо[б]тиофен-3-ил)-2-формил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение получали, следуя синтезу, описанному для примера C117, получая твердое вещество, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,50 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,10 (уш.с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

HRMS (APCI) m/z вычислено C₂₀H₁₇N₂O₅S [M⁺]: 397,0853, обнаружено: 397,0853.

Пример C120: диметил-4-(7-цианобензо[б]тиофен-3-ил)-2-(гидроксиметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение получали, следуя синтезу, описанному для примера C118, получая желтое твердое вещество (0,007 г, 16%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24 (уш.с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,83 (д, J=2,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,61 (с, 1H).

HRMS (APCI) m/z вычислено C₂₀H₁₉N₂O₅S [M⁺]: 399,1009, обнаружено: 399,1010.

Пример C121: диметил-2-циано-6-метил-4-(тиено[2,3-б]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение получали из метил-(Z)-4,4-диметокси-3-оксо-2-(тиено[2,3-б]пиридин-3-илметил)бутаноата после 3-стадийного синтеза, описанного для примеров C117 и C118, получая желтое твердое вещество (0,025 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,73 (уш.с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,64 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,03-2,86 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено C₂₂H₁₈N₃O₄S [M⁺]: 420,1013, обнаружено: 420,1012.

Пример C122: циклопропилметил-5-ацетил-4-(6-цианобензо[б]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение получали с использованием варианта способа С посредством нагревания в диоксане в запаянной пробирке при 130°C в течение 2 ч, получая желтое твердое вещество (0,010 г, 10%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,30 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,59 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,71 (уш.с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,88 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 2H), 2,68-2,54 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,08-0,93 (м, 3H), 0,74-0,64 (м, 2H), 0,54-0,42 (м, 2H), 0,22-0,12 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено C₂₅H₂₅N₂O₃S [M⁺]: 433,1580, обнаружено: 433,1581.

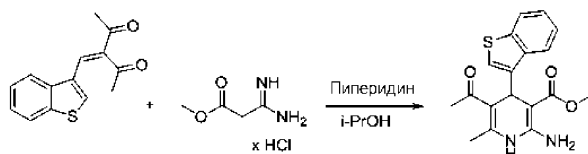
Пример C123: циклопропилметил-2,5-диацетил-4-(7-цианобензо[б]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение получали с использованием варианта способа С посредством нагревания в диоксане в запаянной пробирке при 130°C в течение 2 ч, получая желтое твердое вещество (0,006 г, 11%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,86 (уш.с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,91-3,78 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 0,26-0,07 (м, 1H), 1,09-0,95 (м, 2H), 0,57-0,38 (м, 2H).

Способ D.

Пример D1: метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.



Смесь 3-(бензо[б]тиофен-3-илметил)пентан-2,4-диона (0,15 г, 0,61 ммоль, 1 экв.), метил-3-амино-3-иминопропаноата (0,093 г, 0,61 ммоль, 1 экв.) и пиперидина (0,073 г, 0,74 ммоль, 1,2 экв.) в и-PrOH (5 мл) перемешивали при температуре кипения в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали метанолом, дихлорметаном и простым эфиром и сушили, получая титульное соединение в виде желтого твердого вещества (65 мг, 31%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,00 (с, 1H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,63-6,43 (м, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,46 (с, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₁₈H₁₈N₂O₃S [M⁺]: 342,1038, обнаружено: 342,1044.

Пример D2: метил-2-амино-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-метил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (40 мг, 48%) получали способом D.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,40-7,19 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 6,23 (с, 2H), 5,51 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,23-1,97 (м, 4H), 0,96 (дк, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 0,82 (тд, J=1,2, 6,3, 3,5 Гц, 2H), 0,68 (дт, J=8,6, 4,2 Гц, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 368,1195, обнаружено: 368,1183.

Пример D3: метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,075 г, 44%) получали способом D.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,75-7,67 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,05 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,29 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ =-119,10 1(с).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 360,0944, обнаружено: 360,0943.

Пример D4: метил-5-ацетил-2-амино-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,031 г, 24%) получали способом D с использованием метанола.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,82 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 6,61 (уш.с, 2H), 5,22 (с, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{SBr}$ [M^+]: 420,0143, обнаружено: 420,0130.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 16,46 мин.

Пример D5: метил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,075 г, 64%) получали способом D с использованием метанола.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,33 (уш.с, 1H), 6,03 (уш.с, 2H), 5,39 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 368,1063, обнаружено: 368,1064.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 20,05 мин.

Пример D6: циклопентил-5-ацетил-2-амино-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,070 г, 46%) получали способом D с использованием метанола.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,83 (уш.с, 1H), 8,11-8,01 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,26 (м, 2H), 6,65 (уш.с, 2H), 5,21 (с, 1H), 5,03-4,89 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 1H), 1,69-1,52 (м, 3H), 1,54-1,33 (м, 3H), 1,33-1,19 (м, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{SBr}$ [M^+]: 474,0613, обнаружено: 474,0605.

ВЭЖХ (95,5%): время удержания 13,81 мин.

Пример D7: диметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,045 г, 34%) получали способом D с использованием метанола.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,91 (уш.с, 1H), 6,20 (уш.с, 2H), 5,37 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 383,0940, обнаружено: 383,0947.

ВЭЖХ (97,5%): время удержания 14,58 мин.

Пример D8: циклопентил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,048 г, 31%) получали способом D с использованием метанола.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,35-8,20 (м, 1H), 7,57 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (уш.с, 2H), 6,16 (уш.с, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,11-4,95 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,71-1,51 (м, 3H), 1,52-1,36 (м, 3H), 1,35-1,24 (м, 1H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 421,1460, обнаружено: 421,1453.

ВЭЖХ (98,4%): время удержания 17,10 мин.

Пример D9: диметил-2,6-диамино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,115 г, 53%) получали способом D с использованием бензо[b]тиофен-3-карбальдегида и метил-3-амино-3-иминопропаноата (2 экв.).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,13-7,90 (м, 2H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,34 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,37 (с, 3H).

Пример D10: циклопропилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,038 г, 51%) получали способом D с использованием морфолина (1,2 экв.) в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,51 (уш.с, 1H), 6,08 (уш.с, 2H), 5,43 (с, 1H), 3,83 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,10-0,95 (м, 1H), 0,60-0,40 (м, 2H), 0,27-0,03 (м, 2H).

Пример D11: 4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,053 г, 30%) получали способом D с использованием морфолина (1,2 экв.) в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,05 (уш.с, 2H), 5,42 (с, 1H), 4,82 (уш.с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02-1,80 (м, 3H), 1,76-1,58 (м, 5H), 1,53-1,38 (м, 1H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -97,60 (CF), -98,46 (CF).

Пример D12: метил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,022 г, 15%) получали способом D с использованием морфолина (1,2 экв.) в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,24-8,16 (м, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,89 (уш.с, 1H), 6,26 (уш.с, 2H), 5,03 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример D13: 4-фторбензил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,074 г, 43%) получали способом D с использованием морфолина (1,2 экв.) в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,95 (т, J=8,2 Гц, 2H), 6,48 (уш.с, 1H), 6,12 (уш.с, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -113,91 (CF).

Пример D14: метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,012 г, 67%) получали способом D с использованием метанола.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,90 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=10,5, 2,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,65 (уш.с, 2H), 5,20 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -129,28 (д, J=10,4 Гц).

Пример D14 дополнительно модифицировали для получения примера D15.

Пример D15: метил-2-ацетамидо-5-ацетил-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Смесь метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,025 г, 0,07 ммоль) и ацетилхлорида (0,005 мл, 0,07 ммоль) в пиридине (1 мл) перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:MeOH 2%), получая желтое твердое вещество (0,017 г, 61%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=11,71 (уш.с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -133,66 (д, J=9,5 Гц).

Пример D16: циклопентилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,066 г, 51%) получали способом D с использованием морфолина (1,2 экв.) в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,25 (уш.с, 1H), 6,02 (уш.с, 2H), 5,42 (с, 1H), 3,90 (дд, J=1,2, 1,8 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,58 (д, J=34,3 Гц, 7H), 1,28-1,04 (м, 2H).

Пример D17: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,070 г, 47%) получали способом D с использованием морфолина (1,2 экв.) в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,99 (уш.с, 2H), 5,87 (уш.с, 1H), 5,41 (с, 1H), 3,71 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 0,91-0,75 (м, 1H), 0,44-0,24 (м, 2H), 0,13-0,10 (м, 2H).

Пример D18: диметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-

дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,054 г, 41%) получали способом D с использованием метанола.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,18 (уш.с, 2H), 6,15 (уш.с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,81-2,64 (м, 1H), 1,01-0,84 (м, 2H), 0,83-0,60 (м, 2H).

Пример D19: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,017 г, 12%) получали способом D.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,15 (уш.с, 2H), 6,02 (уш.с, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,72 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,78-2,62 (м, 1H), 1,01-0,77 (м, 3H), 0,79-0,62 (м, 2H), 0,47-0,24 (м, 2H), 0,12-0,09 (м, 2H).

Пример D20: диметил-2,6-диамино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,135 г, 66%) получали способом D с использованием метанола.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,16 (уш.с, 1H), 6,60 (уш.с, 2H), 4,74 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,56 (с, 1H), 3,35 (с, 3H).

Пример D21: 5-(циклопропилметил)-3-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,040 г, 31%) получали способом D с использованием морфолина в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,26 (уш.с, 3H), 5,41 (с, 1H), 3,77 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,84-2,66 (м, 1H), 0,97-0,80 (м, 3H), 0,81-0,61 (м, 2H), 0,48-0,25 (м, 2H), 0,15-0,08 (м, 2H).

Пример D22: 3-(4-фторбензил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 25%) получали способом D с использованием морфолина в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 2H), 6,97-6,77 (м, 4H), 6,68 (с, 1H), 6,22 (уш.с, 2H), 5,34 (с, 1H), 5,04-4,75 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -114,23 (CF).

Пример D23: 3-(4-фторбензил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 25%) получали способом D с использованием морфолина в изопропанол.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 6,87 (к, J=8,7, 7,6 Гц, 4H), 6,29 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,00-4,77 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,83-2,53 (м, 1H), 0,99-0,82 (м, 2H), 0,79-0,62 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -114,26 (CF).

Пример D24: циклопропилметил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 23%) получали способом D с использованием пиперидина в диоксане.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,04 (уш.с, 1H), 6,27 (уш.с, 2H), 5,08 (с, 1H), 3,69 (дт, J=1,2, 3,8 Гц, 2H), 2,02 (с, 3H), 0,83-0,64 (м, 1H), 0,35-0,11 (м, 2H), 0,06-0,29 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено C₂₁H₁₉N₄O₂S [M⁺]: 391,1223, обнаружено: 391,1223.

Пример D25: 4-фторбензил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,010 г, 8%) получали способом D с использованием морфолина в диоксане.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,79 (с, 2H), 6,77 (с, 2H), 6,46 (уш.с, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,05 (с, 1H), 4,98-4,75 (м, 2H), 2,09 (с, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): -114,12 (CF).

HRMS (APCI) m/z вычислено C₂₄H₁₈N₄O₂S [M⁺]: 445,1129, обнаружено: 445,1126.

Пример D26: циклопропилметил-6-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Способ D осуществляли при комнатной температуре в течение ночи и получали титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,060 г, 51%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO4) δ=8,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,76 (уш.с, 1H), 7,61 (т,

$J=7,8$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,51 (уш.с, 2H), 5,21 (с, 1H), 4,60-4,35 (м, 1H), 3,56 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,23-1,10 (м, 1H), 0,81-0,64 (м, 1H), 0,64-0,47 (м, 1H), 0,39-0,29 (м, 2H), 0,27-0,12 (м, 2H), 0,04-0,20 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{23}H_{21}N_4O_2S$ [M^+]: 417,1380, обнаружено: 417,1382.

Пример D27: 3-циклопентил-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,082 г, 51%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,30$ (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,07-4,92 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,87-1,74 (м, 1H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,54-1,40 (м, 3H), 1,39-1,29 (м, 1H), 1,24-1,11 (м, 1H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{23}H_{24}N_3O_4S$ [M^+]: 438,1482, обнаружено: 438,1481.

Пример D28: циклопропилметил-5-ацетил-2-амино-4-(6-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,062 г, 45%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,93$ (уш.с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,69 (уш.с, 2H), 5,32 (с, 1H), 3,79-3,62 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,06-0,87 (м, 1H), 0,40 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 0,20-0,02 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{22}H_{22}N_3O_3S$ [M^+]: 408,1376, обнаружено: 408,1378.

Пример D29: циклогексил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,066 г, 43%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,37$ (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,25 (уш.с, 1H), 6,03 (уш.с, 2H), 5,40 (с, 1H), 4,77-4,56 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 3H), 1,39-1,07 (м, 5H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{24}H_{26}N_3O_3S$ [M^+]: 436,1689, обнаружено: 436,1690.

Пример D30: циклогексилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,077 г, 46%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,37$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,38 (уш.с, 1H), 6,06 (уш.с, 2H), 5,41 (с, 1H), 3,81 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,69-1,53 (м, 4H), 1,51-1,37 (м, 2H), 1,16-0,96 (м, 3H), 0,87-0,73 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{25}H_{28}N_3O_3S$ [M^+]: 450,1846, обнаружено: 450,1849.

Пример D31: циклопропилметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,120 г, 40%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,38$ (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,54 (уш.с, 1H), 6,14 (уш.с, 2H), 5,56 (с, 1H), 3,82 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,13-1,98 (м, 1H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,91-0,69 (м, 3H), 0,50-0,38 (м, 2H), 0,21-0,05 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{24}H_{24}N_3O_3S$ [M^+]: 434,1533, обнаружено: 421,1537.

Пример D32: 3-фторбензил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,058 г, 34%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,17$ (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,23 (с, 3H), 6,96 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 6,41 (уш.с, 1H), 6,12 (уш.с, 2H), 5,39 (с, 1H), 5,06-4,92 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): -112,76 (с, CF).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{25}H_{21}N_3O_3SF$ [M^+]: 462,1282, обнаружено: 462,1278.

Пример D33: 3-(циклобутилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,040 г, 33%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,31$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,22 (уш.с, 2H), 5,35 (с, 1H), 3,89 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,41-2,29 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,93-1,63 (м, 4H), 1,58-1,27 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{23}H_{24}N_3O_4S$ [M^+]: 438,1482, обнаружено: 438,1483.

Пример D34: 3-((3,3-дифторциклобутил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-

метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 22%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 6,14 (уш.с, 2H), 5,35 (с, 1H), 4,00-3,81 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26-1,93 (м, 4H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -83,87 (д, J=193,0 Гц), -93,31 (д, J=193,0 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ [M^+]: 474,1294, обнаружено: 474,1295.

Пример D35: циклопропилметил-2-амино-5-карбамоил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,011 г, 11%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 6,93 (уш.с, 1H), 6,28 (уш.с, 2H), 5,37 (уш.с, 2H), 5,21 (с, 1H), 3,76 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 0,95-0,85 (м, 1H), 0,53-0,27 (м, 2H), 0,23-0,06 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 409,1329, обнаружено: 409,1324.

Пример D36: 3-((2,2-дифторциклопропил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,065 г, 40%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,31 (дд, J=7,7, 2,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 1H), 7,31 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,07 (уш.с, 3H), 5,37 (с, 1H), 4,16-3,95 (м, 1H), 3,91-3,71 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,29-1,16 (м, 1H), 0,90 (с, 1H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -129,21 (ддт, J=160,2, 70,2, 10,9 Гц), -143,62 (ддд, J=160,2, 51,3, 10,9 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ [M^+]: 460,1137, обнаружено: 460,1137.

Пример D37: 5-циклопропил-3-(циклопропилметил)-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,008 г, 5%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,35 (уш.с, 1H), 6,11 (уш.с, 2H), 5,31 (с, 1H), 4,03-3,89 (м, 1H), 3,71 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,25 (с, 1H), 1,00-0,69 (м, 2H), 0,60-0,28 (м, 4H), 0,22-0,03 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 450,1482, обнаружено: 450,1481.

Пример D38: 3-((2,2-дифторциклопропил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,004 г, 26%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,32 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,30 (уш.с, 3H), 5,38 (с, 1H), 4,15-3,95 (м, 1H), 3,91-3,73 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,77-2,62 (м, 1H), 1,84-1,40 (м, 1H), 1,28-1,17 (м, 2H), 1,03-0,52 (м, 4H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -129,11 (ддт, J=160,0, 62,6, 11,7 Гц), -143,52 (ддд, J=160,0, 35,4, 11,7 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ [M^+]: 486,1294, обнаружено: 486,1292.

Пример D39: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-циано-5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,020 г, 28%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,05 (дд, J=10,0, 2,3 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,08 (уш.с, 2H), 5,32 (с, 1H), 3,73 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 0,94-0,78 (м, 1H), 0,53-0,25 (м, 2H), 0,17-0,11 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -117,83 (д, J=7,7 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}$ [M^+]: 442,1231, обнаружено: 442,1231.

Пример D40: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-циано-4-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,015 г, 16%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,62 (дд, J=8,2, 4,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,09 (дд, J=11,0, 8,2 Гц, 1H), 6,15-6,01 (м, 3H), 5,66 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,76-3,57 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 0,91-0,59 (м, 1H), 0,39-0,02 (м, 2H), 0,02-0,25 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -104,35 (д, J=11,0 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{22}H_{21}N_3O_4SF$ [M^{+1}]: 442,1231, обнаружено: 442,1229.

Пример D41: 3-изопропил-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,045 г, 26%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,34 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,43 (т, J =7,8 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,91 (уш.с, 1H), 6,25 (уш.с, 2H), 5,34 (с, 1H), 4,95-4,76 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,18 (д, J =6,1 Гц, 3H), 0,70 (д, J =6,1 Гц, 3H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{21}H_{22}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 412,1326, обнаружено: 412,1335.

Пример D42: 3-((2,2-дифтор-3,3-диметилциклопропил)метил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,052 г, 31%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,32 (ддд, J =8,3, 5,3, 1,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J =7,4 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,12 (д, J =3,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J =2,2 Гц, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,16-4,02 (м, 1H), 3,97-3,81 (м, 1H), 3,55 (д, J =1,5 Гц, 3H), 2,33 (д, J =2,9 Гц, 3H), 1,40-1,21 (м, 1H), 1,15 (дд, J =2,4, 1,5 Гц, 2H), 1,01-0,92 (м, 3H), 0,90 (дд, J =2,9, 1,4 Гц, 1H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): -137,08 (ддд, J =156,1, 65,1, 13,6 Гц), -148,04 (дд, J =155,7, 19,2 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{24}H_{24}N_3O_4SF_2$ [M^{+1}]: 488,1450, обнаружено: 488,1468.

Пример D43: 5-метил-3-неопентил-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,061 г, 40%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,34 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J =7,1 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,10 (уш.с, 3H), 5,44 (с, 1H), 3,80-3,53 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 0,74 (с, 9H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{23}H_{26}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 440,1639, обнаружено: 440,1638.

Пример D44: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианотиено[3,2-*b*]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,048 г, 42%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,77 (д, J =4,7 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (д, J =4,7 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,13 (с, 2H), 5,54 (с, 1H), 3,83-3,62 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 0,92-0,75 (м, 1H), 0,39-0,17 (м, 2H), 0,10-0,13 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{21}H_{21}N_4O_4S$ [M^{+1}]: 425,1278, обнаружено: 425,1280.

Пример D45: 5-метил-3-неопентил-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,063 г, 35%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,33 (дд, J =8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J =7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J =8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,13 (уш.с, 2H), 5,91 (уш.с, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,75-3,56 (м, 5H), 2,68-2,51 (м, 1H), 0,94-0,84 (м, 2H), 0,75 (с, 9H), 0,72-0,64 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{25}H_{28}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 466,1795, обнаружено: 466,1798.

Пример D46: бис(циклопропилметил)-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,120 г, 56%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,40 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J =8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,02 (уш.с, 3H), 5,44 (с, 1H), 3,83-3,64 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 0,97-0,75 (м, 2H), 0,51-0,23 (м, 4H), 0,16-0,07 (м, 4H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{25}H_{26}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 464,1639, обнаружено: 464,1638.

Пример D47: 3-(циклопропилметил)-5-(проп-2-ин-1-ил)-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,112 г, 52%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ =8,39 (дд, J =8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J =7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J =8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,02 (уш.с, 3H), 5,44 (с, 1H), 4,63-4,42 (м, 2H), 3,71 (д, J =7,3 Гц, 2H), 2,46-2,26 (м, 4H), 0,91-0,73 (м, 1H), 0,49-0,20 (м, 2H), 0,12-0,14 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $C_{24}H_{22}N_3O_4S$ [M^{+1}]: 448,1326, обнаружено: 448,1327.

Пример D48: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(5,7-дицианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,005 г, 8%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,64 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,07 (уш.с, 2H), 5,97 (уш.с, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,72 (д, J =7,3 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 0,87-0,82 (м, 1H), 0,58-0,29 (м, 2H), 0,16-0,11 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 449,1278, обнаружено: 449,1277.

Пример D49: 5-(бут-2-ин-1-ил) 3-(циклопропилметил)-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,007 г, 4%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,39 (дд, J =8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J =7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J =8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,02 (уш.с, 3H), 5,44 (с, 1H), 4,63-4,42 (м, 2H), 3,71 (д, J =7,3 Гц, 2H), 2,46-2,26 (м, 4H), 0,91-0,73 (м, 1H), 0,49-0,20 (м, 2H), 0,12-0,14 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 462,1482, обнаружено: 462,1480.

Пример D50: 5-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение получали с использованием варианта способа D: смесь метил-(*Z*)-2-((7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)метил)-3-оксобутаноата (0,123 г, 0,43 ммоль), 2,2,2-трифторэтил-3-амино-3-иминопропаноата (0,115 г, 0,43 ммоль), ацетата аммония (0,033 г, 0,43 ммоль) в трифторэтаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (1:1 гексан:этилацетат), получая желтое твердое вещество (0,019 г, 10%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,30 (д, J =8,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,46 (т, J =7,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,55 (уш.с, 1H), 6,24 (уш.с, 2H), 5,41 (с, 1H), 4,54-4,38 (м, 1H), 4,23-4,07 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -73,93 (т, J =9,8 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_3$ [M^+]: 452,0886, обнаружено: 452,0885.

Пример D51: 3-(циклопропилметил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,0065 г, 7%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,34 (д, J =8,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,16 (уш.с, 1H), 6,04 (уш.с, 2H), 5,42 (с, 1H), 4,41 (дк, J =12,7, 8,5 Гц, 1H), 4,20 (дт, J =12,7, 8,5 Гц, 1H), 3,73 (д, J =7,3 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 0,90-0,82 (м, 1H), 0,47-0,29 (м, 2H), 0,10-0,04 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): -73,88 (т, J =9,1 Гц).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_3$ [M^+]: 492,1199, обнаружено: 492,1197.

Пример D52: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(6-хлор-7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,060 г, 39%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,27 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,14-5,94 (м, 3H), 5,35 (с, 1H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 0,93-0,75 (м, 1H), 0,48-0,24 (м, 2H), 0,12-0,09 (м, 2H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$ [M^+]: 458,0936, обнаружено: 458,0938.

Пример D53: 3-(2-фтор-2-метилпропил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,060 г, 39%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,34 (д, J =9,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J =7,4 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,63 (уш.с, 1H), 6,20 (уш.с, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,12-3,79 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,27-1,03 (м, 6H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): (-142,28)-(-148,26) (м, CF).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}$ [M^+]: 444,1388, обнаружено: 444,1388.

Пример D54: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-циано-6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,003 г, 3%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,09 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,03-5,91 (м, 3H), 5,24 (с, 1H), 3,84 (д, J =7,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 0,88-0,77 (м, 1H), 0,50-0,22 (м, 2H), 0,14-0,10 (м, 2H).

Пример D55: 5-метил-3-проп-2-ин-1-ил 2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-

дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,005 г, 4%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,34 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,1 (уш.с, 3H), 5,44 (с, 1H), 4,44-4,26 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,42-2,24 (м, 4H).

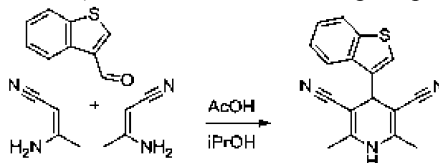
Пример D56: 3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,007 г, 5%) получали способом D с использованием морфолина при комнатной температуре в течение ночи.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,33 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,09 (уш.с, 2H), 5,96 (уш.с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,76 (д, 2H), 2,38 (с, 3H), 0,98-0,81 (м, 1H), 0,46-0,26 (м, 2H), 0,14-0,11 (м, 2H).

Способ E.

Пример E1: 4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил.



Смесь тионафтен-3-карбоксальдегида (0,5 г, 3,08 ммоль), 3-аминокротонитрила (0,554 мл, 6,74 ммоль) и уксусной кислоты (0,076 мл, 3,08 ммоль) в изопропиловом спирте (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT и концентрировали. Остаток подщелачивали водным бикарбонатом натрия, полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой и этиловым простым эфиром. Желаемый продукт получали в виде светло-желтого твердого вещества (0,738 г, 82%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =2,06 (с, 6H), 5,00 (с, 1H), 7,36-7,46 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 9,67 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,878 мин, m/z 292,0 (MH^+).

Следующие примеры синтезировали способом E.

Пример E2: 4-(6-гидроксibenzo[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =2,05 (с, 6H), 4,80 (с, 1H), 6,86 (дд, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 9,64 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,285 мин, m/z 308,0 (MH^+).

Пример E3: 4-(6-метоксибензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =2,06 (с, 6H), 3,81 (с, 3H), 4,84 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 9,69 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,962 мин, m/z 322,0 (MH^+).

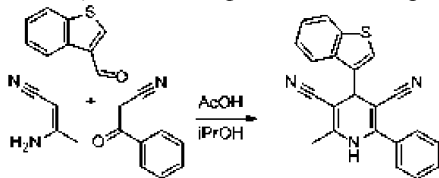
Пример E4: 2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,90 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,65 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 2,735; m/z 229,9 (MH^+).

Способ F.

Пример F1: 4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-метил-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил.



Смесь тионафтен-3-карбоксальдегида (0,104 г, 0,64 ммоль), 3-аминокротонитрила (0,052 г, 0,64 ммоль), бензоилацетонитрила (0,0897 г, 0,62 ммоль) и уксусной кислоты (0,035 мл, 0,64 ммоль) в изопропиловом спирте (3,5 мл) нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT и концентрировали. Остаток подщелачивали водным бикарбонатом натрия и полученное твердое вещество отфильтровывали и очищали посредством колоночной хроматографии (3:1 гексан:этилацетат), получая светло-желтое твердое вещество (0,0162 г, 7%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =2,12 (с, 3H), 5,17 (с, 1H), 7,39-7,49 (м, 2H), 7,50-7,59 (м, 5H), 7,78 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 8,06 (дд, 1H), 9,92 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,329 мин, m/z 354,1 (MH^+).

Следующие примеры синтезировали способом F.

Пример F2: 4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,95 (с, 4Н), 2,06 (с, 3Н), 4,98 (с, 1Н), 7,41 (с, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,138 мин, m/z 318,0 (MH^+).

Пример F3: 5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =2,00 (с, 6Н), 2,31 (с, 3Н), 5,16 (с, 1Н), 7,30-7,48 (м, 3Н), 7,97 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 9,30 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,816 мин, m/z 175,1 (MH^+ -134).

Пример F4: этил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,90 (т, 3Н), 2,02 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 3,85 (дд, 2Н), 5,02 (с, 1Н), 7,31-7,45 (м, 3Н), 7,91 (д, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 9,30 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,418 мин, m/z 205,1 (MH^+ -134).

Пример F5: этил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-метил-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,98 (т, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 3,92 (к, 2Н), 5,17 (с, 1Н), 7,41 (ддд, 2Н), 7,49 (д, 5Н), 8,00 (т, 2Н), 9,60 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,946 мин, m/z 267,1 (MH^+ -134).

Пример F6: этил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,80-0,98 (м, 6Н), 0,96-1,06 (м, 1Н), 2,03 (с, 3Н), 2,73-2,84 (м, 1Н), 3,82-3,95 (м, 2Н), 5,02 (с, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 7,33-7,44 (м, 2Н), 7,90 (д, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 8,23 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,693 мин, m/z 231,1 (MH^+ -134).

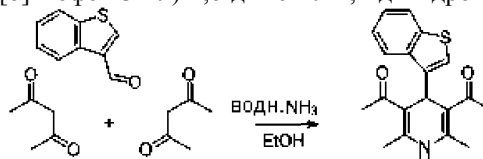
Пример F7: метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,79-0,95 (м, 3Н), 1,02 (ддд, 1Н), 2,03 (с, 3Н), 2,78 (дк, 1Н), 3,45 (с, 3Н), 5,01 (с, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,39 (дт, 2Н), 7,90 (д, 1Н), 7,96 (дд, 1Н), 8,28 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,438 мин, m/z 217,1 (MH^+ -134).

Способ G.

Пример G1: 1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.



Смесь тионафтен-3-карбоксальдегида (0,2 г, 1,23 ммоль), ацетилацетона (0,25 мл, 2,47 ммоль) и водного раствора гидроксида аммония (38-40%, 0,12 мл) в этаноле (1 мл) нагревали до 90°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT, а затем наливали в 10 мл холодной воды. Полученный осадок отфильтровывали, сушили и промывали холодным диэтиловым простым эфиром. Желаемый продукт получали в виде ярко-желтого твердого вещества (0,193 г, 48%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =2,17 (с, 6Н), 2,29 (с, 6Н), 5,52 (с, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,33 (дт, 2Н), 7,88 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 9,08 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,668 мин, m/z 192,1 (MH^+ -134).

Следующие примеры синтезировали способом G.

Пример G2: 1,1'-(4-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =2,28 (с, 12Н), 5,29 (с, 1Н), 6,76 (д, 2Н), 7,10 (с, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 9,40 (с, 1Н).

ВЭЖХ-МС: время удержания 2,950 мин, m/z 192,1 (MH^+ -150).

Пример G3: 1,1'-(4-(6-метоксибензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =2,29 (д, 12Н), 3,75 (с, 3Н), 5,32 (с, 1Н), 6,86 (д, 1Н), 6,89 (дд, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 9,12 (с, 1Н).

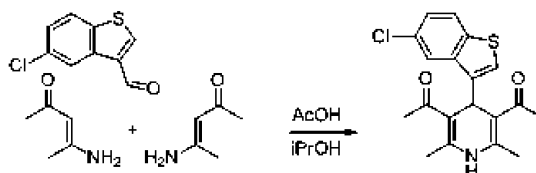
ВЭЖХ-МС: время удержания 3,676 мин, m/z 192 (MH^+ -164).

Пример G4: 1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,69 (дд, 2Н), 0,74 (дд, 4Н), 0,78-0,84 (м, 2Н), 2,18-2,25 (м, 2Н), 2,27 (с, 6Н), 5,69 (с, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 7,26-7,36 (м, 2Н), 7,89 (д, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 83,99 (с, 1Н).

Способ H.

Пример H1: 1,1'-(4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.



Смесь 5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-карбальдегида (0,05 г, 0,26 ммоль), 4-амино-3-пентен-2-она (0,60 г, 0,52 ммоль) и уксусной кислоты (0,015 мл) в изопропанол (1,5 мл) нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT, а затем обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили и очищали посредством колоночной хроматографии (3:1 гексан:этилацетат), получая мелкозернистое желтое твердое вещество (8,8 мг, 9,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=2,17 (с, 6H), 2,31 (с, 6H), 5,44 (с, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,92 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 9,15 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,072 мин, *m/z* 192,1 (MH⁺-168).

Следующие примеры синтезировали способом H.

Пример H2: 1,1'-(4-(5-бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=2,17 (с, 6H), 2,31 (с, 6H), 5,44 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 9,16 (с, 1H).

Пример H3: 1,1'-(4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,15 (с, 1H), 7,92 (дд, *J*=8,1, 4,2 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,20 (тд, *J*=8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,18 (с, 6H).

Пример H4: 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-морфолинобензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,11 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (дд, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,80 (т, 4H), 3,12 (т, 4H), 2,27 (с, 6H), 2,19 (с, 6H).

Пример H5: 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,12 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,80 (т, 4H), 3,12 (т, 4H), 2,27 (с, 6H), 2,19 (с, 6H).

Пример H6: 1,1'-(4-(5-(бензиламино)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=8,98 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,32 (т, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,21 (т, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,30 (д, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,09 (с, 6H).

Пример H7: 3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-5-карбонитрил.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=2,17 (с, 6H), 2,33 (с, 6H), 5,49 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,20 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,563; *m/z* 351,1 (MH⁺).

Пример H8: 3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-5-карбоновая кислота

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,13 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,30 (с, 6H), 2,18 (с, 6H).

Пример H9: N-циклопропил-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-5-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,13 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,18 (с, 6H), 0,73 (м, 2H), 0,61 (м, 2H).

Пример H10: N-(циклопропилметил)-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-5-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,12 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,18 (с, 6H), 1,08 (м, 1H), 0,45 (м, 2H), 0,28 (м, 2H).

Пример H11: 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,21 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,77 (д, 4H), 2,54 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

Пример H12: 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(морфолин-4-карбонил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,15 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 3,67 (м, 8H), 2,31 (с, 6H), 2,16 (с, 6H).

Пример H13: 1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[3,2-*c*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)бис(этан-1-он).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,35 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,31 (с, 6H), 2,19 (с, 6H).

Пример Н14: 1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

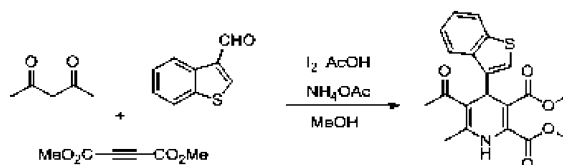
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,17 (с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 2,31 (с, 6H), 2,17 (с, 6H).

Пример Н15: 1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[2,3-б]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-он).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,15 (с, 1H), 8,49 (д, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,18 (с, 6H).

Способ I.

Пример II: диметил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2,3-дикарбоксилат.



Смесь бензо[б]тиофен-3-карбальдегида (0,20 г, 1,23 ммоль), пентан-2,4-диона (0,123 г, 1,23 ммоль), диметил-бут-2-инедиоата (0,182 мл, 1,48 ммоль), ацетата аммония (0,143 г, 1,85 ммоль), йода (0,094 г, 0,37 ммоль) и двух капель уксусной кислоты перемешивали в метаноле (3 мл) при 60°C в течение 12 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и органический слой дважды промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (2:1 гексан:этилацетат), получая желтое твердое вещество (0,028 г, 6%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =7,94-7,80 (м, 2H), 7,46-7,29 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,38 (уш.с, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ [M^{+1}]: 386,1056, обнаружено: 386,1058.

Пример 12: диметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[б]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2,3-дикарбоксилат.

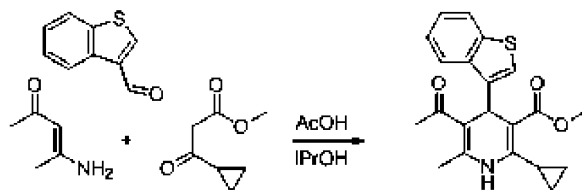
Титульное соединение получали способом I, получая желтое твердое вещество (0,04 г, 2%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,24 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,43 (уш.с, 1H), 5,41 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

HRMS (APCI) m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [M^{+1}]: 411,1009, обнаружено: 411,1006.

Способ J.

Пример J1: метил-5-ацетил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.



Смесь тионафтен-3-карбоксальдегида (0,106 г, 0,65 ммоль), метил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (0,071 г, 0,72 ммоль) и 4-амино-3-пентен-2-она (0,088 г, 0,61 ммоль) и уксусной кислоты (0,035 мл) в изопропиловом спирте (1,5 мл) нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 19 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT, а затем обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили и очищали посредством колоночной хроматографии (4:1 гексан:этилацетат), получая тонкодисперсное желтое твердое вещество (0,075 г, 44%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,76 (с, 2H), 0,96 (д, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,69 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 5,43 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 8,05 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,302 мин, m/z 234,1 ($\text{MH}^{+}-133$).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J1-a: диметил-4-(бензо[б]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =0,56 (с, 2H), 0,82 (с, 2H), 0,90 (д, 2H), 1,04 (с, 2H), 2,56 (м, 2H), 3,55 (с, 5H), 5,37 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,98 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,935; m/z 276,1 (MH^{+}).

Следующие примеры синтезировали способом J.

Пример J2: этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=1,1 (т, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,99 (д, 2H), 5,40 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 9,02 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,284 мин, m/z 222,1 (МН⁺-134).

Пример J3: метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,13 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 5,33 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,11 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,431 мин, m/z 208,1 (МН⁺-168).

Пример J6: 1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,72 (м, 2H), 0,80 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,26 (д, 1H), 2,33 (с, 6H), 5,60 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,32 (дд, 2H), 7,89 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 9,02 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,692; m/z 352,0 (МН⁺).

Пример J10: 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(метилсульфонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этанон.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,16 (с, 3H), 2,29 (д, 6H), 2,47 (с, 3H), 5,47 (с, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 9,26 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,395 мин, m/z 228,0 (МН⁺-134).

Пример J11: метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,10 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=11,0, 2,5 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,20 (тд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,345; m/z 360,0 (МН⁺).

Пример J12: метил-5-ацетил-4-(5-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,11 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

Пример J13: метил-5-ацетил-4-(5-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,16 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример J14: 3-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,94 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

Пример J15: метил-5-ацетил-4-(5-(циклопропилкарбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,06 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,85 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 0,69 (м, 2H), 0,58 (м, 2H).

Пример J16: метил-5-ацетил-4-(5-((циклопропилметил)карбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,10 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 2,85 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 0,45 (м, 2H), 0,26 (м, 2H).

Пример J17: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,22 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,77 (д, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,53 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

Пример J18: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-(морфолин-4-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,11 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,64 (м, 8H), 3,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

Пример J19: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[3,2-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,27 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Пример J20: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,15 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,41

(с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

Пример J21: метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=9,10 (с, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Пример J22: метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,76 (м, 1H), 0,87 (м, 2H), 1,05 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,70 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 5,34 (с, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,96 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,645 м/з 234,1 (МН⁺).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J22-а: диметил-2,6-дициклопропил-4-(5-фторбензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,60 (м, 2H), 0,68 (м, 2H), 1,00 (м, 4H), 2,76 (м, 2H), 3,61 (с, 6H), 5,42 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,71 (м, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,256; м/з 428,1 (МН⁺).

Пример J23: метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=8,51 (дд, 1H), 8,39 (дд, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,71 (дд, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 0,84 (т, 4H).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J23-а: диметил-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,57 (к, 2H), 0,83 (м, 2H), 0,91 (т, 2H), 1,04 (к, 2H), 2,57 (тд, 2H), 3,54 (с, 6H), 5,31 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,45 (дд, 1H), 8,30 (дд, 1H), 8,52 (м, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,848; м/з 411,0 (МН⁺).

Пример J24: метил-5-ацетил-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,81 (м, 7H), 1,07 (дт, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 5,49 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,98 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,670; м/з 260,1 (МН⁺).

Пример J25: метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,84 (м, 3H), 1,05 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,70 (ддд, 1H), 3,58 (с, 3H), 5,35 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,08 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,312; м/з 402,9 (МН⁺).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J25-а: диметил-4-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=2,28 (с, 6H), 3,50 (с, 6H), 5,26 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,93 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 9,10 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,773; м/з 224,1 (МН⁺).

Пример J26: метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,82 (м, 3H), 1,05 (дк, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,69 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 5,38 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,10 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,355; м/з 448,8 (МН⁺).

Пример J27: метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(циклопропилкарбамоил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,59 (м, 2H), 0,71 (м, 2H), 0,84 (дд, 4H), 2,10 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,68 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 5,40 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,63 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,354; м/з 451,0 (МН⁺).

Пример J28: метил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,85 (м, 3H), 1,06 (м, 1H), 2,14 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,70 (т, 1H), 3,54 (с, 3H), 5,42 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,848; м/з 393,0 (МН⁺).

Пример J28-а: диметил-4-(7-цианобензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=0,58 (тд, 2H), 0,88 (м, 4H), 1,03 (к, 2H), 2,56 (м, 2H), 3,53 (с, 6H),

5,36 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,32 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 5,493; m/z 435,0 (МН⁺).

Пример J29: метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,76 (м, 1H), 0,87 (м, 2H), 1,06 (дт, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,69 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,43 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,39 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,875; m/z 426,1 (МН⁺).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J29-а: диметил-2,6-дициклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,56 (тд, 2H), 0,87 (м, 4H), 1,05 (тд, 2H), 2,57 (м, 2H), 3,53 (с, 6H), 3,93 (с, 3H), 5,38 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,30 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 5,520; m/z 468,1 (МН⁺).

Сложноэфирную функциональную группу на бензотиофеновом кольце метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (пример J29) гидролизовали следующим образом.

Пример J30: 3-(3-ацетил-6-циклопропил-5-(метоксикарбонил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбоновая кислота.

Смесь метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,004 г, 0,094 ммоль) и 1 М NaOH (0,47 мл, 0,470 ммоль) в 1 мл THF перемешивали при 40°C за выходные дни. Реакционную смесь разбавляли 0,1 М NaOH и промывали DCM. Водный слой охлаждали до 0°C и добавляли 4 М HCl до тех пор, пока твердое вещество не начало осаждаться. Затем по каплям добавляли 1 М HCl до достижения pH 2-3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH) для получения титупного соединения (0,0116 г, 30%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,83 (м, 2H), 1,06 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,69 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 5,43 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 13,46 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 3,039; m/z 410,0 (МН⁺).

Пример J31: бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титупное соединение получали способом J.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,81 (м, 3H), 1,08 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,72 (дт, 1H), 5,06 (д, 2H), 5,41 (с, 1H), 7,17 (дд, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,30 (дд, 2H), 8,00 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,47 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,976; m/z 445,1 (МН⁺).

Пример J32: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,83 (м, 3H), 1,09 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,73 (м, 1H), 5,11 (к, 2H), 5,51 (с, 1H), 7,08 (д, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 8,02 (д, 2H), 8,41 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,673; m/z 445,1 (МН⁺).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J32-а: бис(пиридин-4-илметил)-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,62 (м, 2H), 0,86 (дд, 4H), 1,06 (дт, 2H), 2,57 (м, 2H), 5,08 (м, 4H), 5,42 (с, 1H), 7,06 (д, 4H), 7,19 (дд, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,15 (дд, 1H), 8,40 (д, 4H), 8,46 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,445; m/z 565,2 (МН⁺).

Пример J33: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,15 (с, 3H), 2,31 (д, 6H), 5,06 (дд, 2H), 5,43 (с, 1H), 7,00 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,38 (д, 2H), 9,18 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 4,799; m/z 497,0 (МН⁺).

Пример J34: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,86 (м, 3H), 1,09 (дд, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,75 (ддд, 1H), 5,11 (д, 2H), 5,44 (с, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,32 (дд, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,40 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: время удержания 5,002; m/z 479,0 (МН⁺).

Пример J35: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,86 (м, 3H), 1,10 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,75 (т, 1H), 5,08

(дд, 2H), 5,50 (с, 1H), 7,03 (д, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,39 (дд, 3H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,603; m/z 470,1 (MН⁺).

Пример J36: пиридин-4-илметил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,85 (дт, 3H), 1,10 (м, 1H), 2,18 (с, 2H), 2,34 (с, 2H), 2,75 (дд, 1H), 5,10 (дд, 2H), 5,45 (с, 1H), 7,06 (д, 2H), 7,32 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,40 (д, 2H), 8,48 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 3,943; m/z 446,1 (MН⁺).

Пример J37: бензил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,80 (дд, 3H), 1,08 (д, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,71 (т, 1H), 3,93 (с, 3H), 5,05 (с, 2H), 5,47 (с, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,26 (с, 4H), 7,42 (т, 1H), 8,00 (м, 2H), 8,32 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,546; m/z 502,2 (MН⁺).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J37-а: дибензил-2,6-дициклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,55 (дд, 2H), 0,82 (дд, 4H), 1,05 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 5,01 (к, 4H), 5,44 (с, 1H), 7,15 (д, 4H), 7,26 (м, 8H), 7,99 (д, 1H), 8,12 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 6,574; m/z 621,3 (MН⁺).

Пример J38: бензил-5-ацетил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,11 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 5,00 (с, 2H), 5,44 (с, 1H), 7,14 (д, 2H), 7,24 (д, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 9,12 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,546; m/z 502,2 (MН⁺).

Пример J39: метил-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,16 (с, 6H), 2,31 (с, 6H), 3,92 (с, 3H), 5,52 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,55 (т, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 9,13 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,224; m/z 384,1 (MН⁺).

Пример J40: 3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбонитрил.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,17 (с, 5H), 2,32 (с, 5H), 5,52 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 9,19 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,212; m/z 351,1 (MН⁺).

Пример J41: пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,85 (м, 3H), 1,09 (т, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,73 (м, 1H), 5,10 (д, 2H), 5,45 (с, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 8,06 (м, 2H), 8,40 (д, 2H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,143; m/z 523,1 (MН⁺).

Пример J42: 4-фторбензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,80 (м, 8H), 1,05 (д, 3H), 2,15 (с, 7H), 2,33 (с, 8H), 5,04 (к, 5H), 5,39 (д, 2H), 7,08 (т, 4H), 7,24 (м, 7H), 7,30 (дд, 3H), 7,99 (с, 2H), 8,29 (дд, 2H), 8,48 (дд, 2H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 5,056; m/z 463,1 (MН⁺).

Продукт второй реакции выделяли посредством колоночной хроматографии.

Пример J42-а: бис(4-фторбензил)-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,57 (дд, 2H), 0,82 (м, 6H), 1,02 (д, 2H), 5,01 (д, 4H), 5,34 (д, 1H), 7,19 (м, 8H), 8,05 (дд, 2H), 8,46 (м, 2H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 6,223; m/z 599,2 (MН⁺).

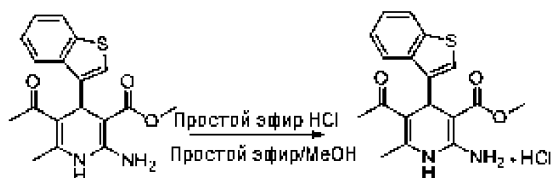
Пример J43: 4-цианобензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=0,83 (м, 3H), 1,09 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,73 (м, 1H), 5,14 (дд, 2H), 5,41 (с, 1H), 7,31 (м, 4H), 7,70 (д, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,47 (д, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 4,766; m/z 470,1 (MН⁺).

Способ К.

Пример K1: гидрохлорид метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.



К смеси метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,07 г, 0,20 ммоль) в DCM/MeOH (1:1, 2 мл), по каплям добавляли 2 М HCl в простом эфире (0,21 мл, 0,40 ммоль) при 0°C. Смеси позволяли нагреться до RT и перемешивали при RT в течение ночи. Удаляли растворитель при пониженном давлении и оставшееся твердое вещество промывали простым эфиром и дихлорметаном, получая белое твердое вещество (0,055 г, 71%). Вычислено C₁₈H₁₉ClN₂O₃S (378,08): C, 57,06; H, 5,06; N, 7,39; S, 8,46. Обнаружено: C, 56,14; H, 5,25; N, 7,05; S, 8,22.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ=12,36 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,40 (м, 2H), 7,40-7,14 (м, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

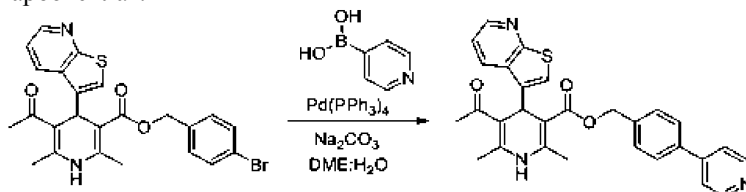
Пример K2: трифторметансульфонат метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.

Титульное соединение в виде белого твердого вещества (0,091 г, 89%) получали способом К. Вычислено C₁₉H₁₉F₃N₂O₆S₂ (492,06): C, 46,34; H, 3,89; N, 5,69; S, 13,02. Обнаружено: C 46,28; H, 4,21; N, 5,53; S, 13,15.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ=11,67 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,65-7,46 (м, 2H), 7,41-7,17 (м, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Способ L.

Пример L1: 4-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.



Смесь 4-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,030 г, 0,06 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (0,011 г, 0,09 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,003 г, 0,003 ммоль) и карбоната калия (0,019 г, 0,18 ммоль) в DME:H₂O (3:1, 1 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT, фильтровали через целит и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол 2%), получая желтое твердое вещество (0,036 г, 61%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,67 (с, 2H), 8,45 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 4H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,13 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 6,48 (уш.с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,09 (к, J=15,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) *m/z* вычислено C₂₉H₂₅N₃O₃S [M⁺]: 495,1617, обнаружено: 495,1636.

Следующие примеры получали способом L.

Пример L2: 4-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,025 г, 51%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,83 (с, 1H), 8,65-8,54 (м, 1H), 8,45 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,15 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,12 (к, J=15,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) *m/z* вычислено C₂₉H₂₅N₃O₃S [M⁺]: 495,1617, обнаружено: 495,1619.

Пример L3: 3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,037 г, 78%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,65 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,42 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 4H), 7,22 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,23-5,04 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) *m/z* вычислено C₂₉H₂₅N₃O₃S [M⁺]: 495,1566, обнаружено: 495,1541.

Пример L4: 3-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,26 г, 62%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (дт, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 3H), 7,20 (дт, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,15 (к, J=12,5 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₉H₂₅N₃O₃S [M⁺]: 495,1566, обнаружено: 495,1565.

Пример L5: 2-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,023 г, 45%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,75 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,41 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,48-7,31 (м, 2H), 7,19 (дд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,08-6,94 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,97 (к, J=7,3 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₉H₂₆N₃O₃S [M⁺]: 496,1689, обнаружено: 496,1689.

Пример L6: 2-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,018 г, 48%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,53 (с, 1H), 8,42 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 2H), 8,16 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,45-7,27 (м, 4H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,09-6,94 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,97 (к, J=12 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₉H₂₆N₃O₃S [M⁺]: 496,1689, обнаружено: 496,1687.

Пример L7: [3,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,025 г, 64%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,81-8,68 (м, 3H), 8,58-8,52 (м, 1H), 8,42 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,2 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,14 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,17 (к, J=12 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₈H₂₄N₄O₃S [M⁺]: 496,1569, обнаружено: 496,1556.

Пример L8: [3,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,022 г, 57%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,77-8,62 (м, 3H), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,41 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,14 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,26-5,04 (м, 2H), 2,36 (с, 6H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₈H₂₄N₄O₃S [M⁺]: 496,1569, обнаружено: 496,1580.

Пример L9: [2,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,014 г, 23%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,73 (д, J=5,1 Гц, 2H), 8,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,14 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,26-5,01 (к, J=15 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H), 2,16 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₉H₂₅N₃O₃S [M⁺]: 496,1569, обнаружено: 496,1563.

Пример L10: [2,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,032 г, 72%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,19 (с, 1H), 8,78-8,63 (м, 1H), 8,59 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (дт, J=8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,59 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,22-5,04 (к, J=12 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H), 2,15 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₈H₂₄N₄O₃S [M⁺]: 496,1569, обнаружено: 496,1563.

Пример L11: [2,3'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,040 г, 82%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=9,11-9,01 (м, 1H), 8,64 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=5,0, 0,9 Гц, 1H), 8,43 (дт, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 8,36 (дт, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,16 (дк, J=8,0, 1,5, 1,0 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,15 (дд, J=8,2, 4,6, 0,9 Гц, 1H), 6,96 (дт, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,27-5,03 (к, J=15 Гц, 2H), 2,38 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,37-2,35 (м, 3H), 2,17 (д, J=1,0 Гц, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено C₂₈H₂₄N₄O₃S [M⁺]: 496,1569, обнаружено: 496,1570.

Пример L12: [2,4'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Желтое твердое вещество (0,024 г, 50%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ=8,78-8,62 (м, 2H), 8,57 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,84-7,66 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,15 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,00 (дд,

$J=5,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,12 (к, $J=12$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{28}H_{24}N_4O_3S$ [M^+]: 496,1569, обнаружено: 496,1545.

Пример L13: метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(пиридин-4-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,018 г, 64%) получали способом L с использованием диоксана/воды 3:1.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=8,72$ (уш.с, 2H), 8,21 (дд, $J=8,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,53 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,72 (уш.с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,61 (тт, $J=8,6, 5,7$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 0,98 (дтк, $J=17,6, 8,6, 4,1$ Гц, 2H), 0,79-0,56 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{26}H_{24}N_2O_3S$ [M^+]: 444,1508, обнаружено: 444,1526.

Пример L14: метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-циклопропилбензо[*b*]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,030 г, 66%) получали способом L с использованием толуола/воды 19:1.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) $\delta=7,92$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,96 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,63 (уш.с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,67 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,59 (тт, $J=8,6, 5,7$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,07-0,86 (м, 4H), 0,85-0,75 (м, 2H), 0,73-0,57 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{24}H_{25}NO_3S$ [M^+]: 407,1555, обнаружено: 407,1551.

Пример L15: 3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Титульное соединение в виде желтого твердого вещества (0,018 г, 42%) получали способом L.

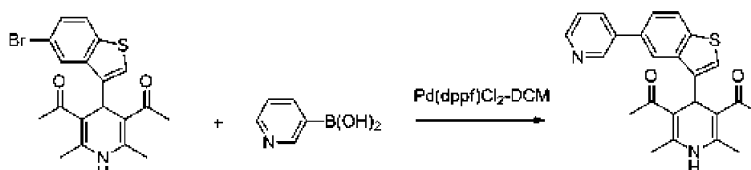
1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,66 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 8,44 (дд, $J=4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J=8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,23 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 5,79 (уш.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,24-5,10 (м, 2H), 2,71-2,55 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,01-0,84 (м, 2H), 0,80-0,55 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $C_{31}H_{27}N_3O_3S$ [M^+]: 521,1773, обнаружено: 521,1783.

ВЭЖХ (95,0%): время удержания 31,35 мин.

Способ M.

Пример M1: 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(пиридин-3-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон.



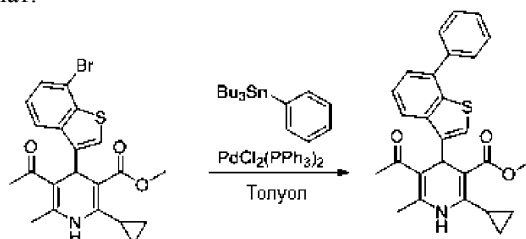
К смеси 1,1'-(4-(5-бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанона (53 мг, 0,13 ммоль), 3-пиридилбороновой кислоты (24,8 мг, 0,20 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (4,6 мг, 0,0056 ммоль) в сухом DCM (3 мл) в атмосфере азота при RT по каплям добавляли водный раствор 2 М Cs_2CO_3 (0,40 ммоль). Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. под струей N_2 , охлаждали до RT, фильтровали для удаления катализатора и концентрировали под вакуумом. Титульное соединение получали с помощью колоночной хроматографии.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) $\delta=2,20$ (с, 6H), 2,32 (с, 6H), 5,60 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,17 (с, 1H).

ВЭЖХ-MS: время удержания 3,645 мин, m/z 403,1 (MH^+).

Способ N.

Пример N1: метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-фенилбензо[*b*]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.



Смесь метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (0,050 г, 0,11 ммоль), трибутил(фенил)станнана (0,073 мл, 0,22 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,008 г, 0,011 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали при 90°C в течение 12 ч. Смеси позволяли охлаждаться до RT, фильтровали через целит, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (гексан:этилацетат 5:1), получая желтое твердое вещество

(0,025 г, 50%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ =8,15-8,06 (м, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,53-7,29 (м, 5H), 7,12 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,61 (тт, J =8,7, 5,7 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,03-0,84 (м, 2H), 0,74-0,57 (м, 2H).

HRMS (IE) m/z вычислено $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+]: 443,1555, обнаружено: 443,1557.

Список сокращения

В настоящем описании использовали следующие сокращения:

ACN: ацетонитрил;

Ac: ацетил;

Dbal: дибензилиденацетон;

DCM: дихлорметан;

DIBAL: гидрид диизобутиллалюминия;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

DMAP: 4-диметиламинопиридин;

DME: 1,2-диметоксиэтан;

DMEM: модифицированная по способу Дульбекко среда Игла;

DMF: диметилформамид;

DMSO: диметилсульфоксид;

dpf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;

ЭДТА: этилендиаминтетрауксусная кислота;

ESI: ионизация электрораспылением;

EtOH: этанол;

FBS: эмбриональная телячья сыворотка;

HBSS: сбалансированный раствор Хэнкса;

HOBT: бензотриазол-1-ол;

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;

HRMS: масс-спектрометрия высокого разрешения;

IE: ионизация электронами;

i-PrOH: изопропанол;

MeOH: метанол;

MS4A: молекулярные сита 4A;

MW: молекулярная масса;

NMP: N-метилпирролидон;

ЯМР: ядерный магнитный резонанс;

PEL полиэтиленмин;

Ph: фенил;

PPA: полифосфорная кислота;

RT: комнатная температура;

Rt: время удержания;

tBut: трет-бутил;

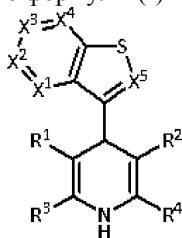
TES: N-[трис(гидроксиметил)метил]-2-аминоэтансульфоная кислота;

TFA: трифторуксусная кислота;

THF: тетрагидрофуран.

Далее представлены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения:

Вариант осуществления 1 - соединение формулы (I)



(I)

где R^1 является группой, выбранной из:

a) $-\text{COR}^5$,

b) $-\text{COOR}^5$,

c) $-\text{CN}$,

d) $-\text{CHO}$,

R^5 является группой, выбранной из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ и $-\text{OR}^6$,

- b) C₃-C₆-циклоалкила,
R² является группой, выбранной из:
- a) -COOR⁸,
 - b) -COR⁸,
 - c) -C(O)N(R⁸)R⁹,
 - d) -CN,
 - e) -S(O)_nR⁸, где n является целым числом от 1 до 2,
R⁸ и R⁹ независимо выбраны из:
- a) линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A¹ или B²,
 - b) группы A¹,
 - c) атома водорода, или
- R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и N, и указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из линейного или разветвленного C₁-C₄-алкила,
R³ является группой, выбранной из:
- a) линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, -N(R⁶)R⁷ и -OR⁶,
 - b) C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного атомом галогена,
 - c) атома водорода,
 - d) -NH₂,
 - e) -CN,
- R⁴ является группой, выбранной из:
- a) группы A¹,
 - b) линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A¹ или B²,
 - c) -N(R⁶)R⁷,
 - d) -CN,
 - f) атома водорода,
- R¹ и R³ вместе образуют группу -(CR¹⁰R¹¹)_n-, где n является целым числом от 3 до 4, где 1, 2 или 3 остатков -CR¹⁰R¹¹ можно независимо замещать группой, выбранной из -O-, -NR¹²-, -S- и -C(=O)-, и где R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо выбраны из атома водорода, R⁶, -C(=O)R⁶, фенильной или 5-6-членной гетероарильной группы, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена -R⁶ или атомом галогена;
- R² и R⁴ вместе образуют группу -(CR¹⁰R¹¹)_n-, где n является целым числом от 3 до 4, где 1, 2 или 3 остатков -CR¹⁰R¹¹ можно независимо замещать группой, выбранной из -O-, -NR¹²-, -S- и -C(=O)- и где R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо выбраны из атома водорода, -R⁶, -C(=O)R⁶, фенильной или 5-6-членной гетероарильной группы, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена -R⁶ или атомом галогена;
- X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо выбраны из C-B¹, N и C-H,
A¹ выбрана из:
- a) C₃-C₆-циклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из =O и B³;
 - b) 3-6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, и кольцо которого необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из =O и B³;
 - c) фенильной или 5-6-членной гетероарильной группы, любая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из B¹;
- каждый B¹ независимо выбран из атома галогена, 5-6-членного гетероарила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, -CN, -N(R⁶)R⁷, -OR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -C(=O)N(R⁶)R⁷, -OC(=O)-R⁶, -N(R⁶)C(=O)R⁷, -NR⁷SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁶ и -S(O)₂R⁶,
- каждый B² независимо выбран из атома галогена, -CN, -N(R⁶)R⁷, -OR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -C(=O)N(R⁶)R⁷, -OC(=O)-R⁶, -N(R⁶)C(=O)R⁷, -NR⁷SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶,
- каждый B³ независимо выбран из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, -CN, -N(R⁶)R⁷, -OR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -C(=O)N(R⁶)R⁷, -OC(=O)-R⁶, -N(R⁶)C(=O)R⁷, -NR⁷SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶,
- каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой:
- атом водорода,
линейный или разветвленный C₁-C₁₂-алкил, C₃-C₆-циклоалкил и C₄-C₆-гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из =O (оксогруппы), атома галогена, гидроксигруппы, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, линейной или разветвленной C₁-C₆-алкоксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкилкарбонила,

фенильную или 5-6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, гидроксигруппы, линейной или разветвленной C₁-C₆-алкоксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы;

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, и где кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из =O (оксогруппы), линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкилкарбонила;

если R¹ представляет собой -COOR⁵, и R² представляет собой -COOR⁸, то R⁴ не является метильной группой,

и их фармацевтически приемлемым солям.

Вариант осуществления 2: соединение по варианту осуществления 1, где X¹, X², X³ и X⁵ представляют собой C-H или C-B¹, где B¹ представляет собой атом галогена.

Вариант осуществления 3: соединение по варианту осуществления 2, где X⁴ является группой, выбранной из C-B¹ и N.

Вариант осуществления 4: соединение по варианту осуществления 3, где B¹ выбран из группы -CN и атома галогена.

Вариант осуществления 5: соединение по любому из вариантов осуществления 2-4, где R¹ является группой, выбранной из -COR⁵, -COOR⁵ и группы -CN.

Вариант осуществления 6: соединение по варианту осуществления 5, где R⁵ выбран из:

C₁-C₃-алкила, и

C₃-C₆-циклоалкила,

Вариант осуществления 7: соединение по любому из вариантов осуществления 2-6, где R² представляет собой -COOR⁸.

Вариант осуществления 8: соединение по варианту осуществления 7, где R⁸ независимо представляет собой:

линейный или разветвленный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A¹, или

группу A¹, представляющую собой C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов фтора и C₁-C₃-алкильных групп.

группу A¹, представляющую собой 3-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, и где кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 C₁-C₃-алкильными группами.

Вариант осуществления 9: соединение по любому из вариантов осуществления 2-8, где R³ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₄-алкила и C₃-C₆-циклоалкила.

Вариант осуществления 10: соединение по любому из вариантов осуществления 2-9, где R⁴ является группой, выбранной из:

линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A¹ или B²,

группы A¹, представляющей собой C₃-C₆-циклоалкил,

-N(R⁶)R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо выбраны из атома водорода и линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила,

цианогруппы.

Вариант осуществления 11: соединение по варианту осуществления 1, где X¹, X², X³ и X⁵ представляют собой -CH, X⁴ представляет собой C-B¹, где B¹ представляет собой группу -CN или атом брома, R¹ является группой, выбранной из -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃ и CN, R² является группой, выбранной из -C(O)OCH₃ и C(O)OCH₂-циклопропила, R³ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила и C₃-C₄-циклоалкила, и R⁴ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, C₃-C₄-циклоалкила и -NH₂.

Вариант осуществления 12: соединение по варианту осуществления 1, где X¹, X², X³ и X⁵ представляют собой -CH, X⁴ представляет собой атом азота, R¹ является группой, выбранной из -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃ и CN, R² является группой, выбранной из -C(O)OCH₃ и C(O)OCH₂-циклопропила, R³ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила и C₃-C₄-циклоалкила, и R⁴ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, C₃-C₄-циклоалкила и -NH₂.

Вариант осуществления 13: соединение по варианту осуществления 1, выбранное из группы, состоящей из:

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилата (энантиомера 1)

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилата (энантиомера 2)

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-бензоил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,7,7-триметил-4,6,7,8-тетрагидро-хиолин-5(1H)-она

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-никотиноил-1,4-дигидро пиридин-3-ил)этан-1-она

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидро-[2,3'-бипиридин]-3-карбоксилата

2,2,2-трифторэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-N, N-диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(морфолин-4-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она

2-метоксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-ацетамидопропил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксилата

2-морфолиноэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-(диметиламино)этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-ацетамидоэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(метоксиметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((диметиламино)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-метоксибензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

5-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5,10-дигидро-1H,3H-дипирано[3,4-b:4',3'-e]пиридин-4,6(7H,9H)-диона

Пиридин-2-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(морфолино-метил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-бис(морфолинометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

2-гидроксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-1,4,7,8-тетрагидро-5Н-6,8-метано-1,6-нафтиридин-5-она

(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклогексилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-N-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклогексил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(2-метилбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(2-метоксиэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(феноксиметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Фенэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-4,8-дигидро-1H-пирано[3,4-b]пиридин-5(6H)-она

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-5-оксо-4,5,6,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-бензил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(2-фенилацетил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-4,8-дигидро-1H-тиопирано[3,4-b]пиридин-5(6H)-она

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(2-метоксиацетил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-(метоксиметил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(фторметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

1-метилпиперидин-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклобутил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[3,2-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклогексилметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклогексилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентилметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бензил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бензил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-фторбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

6-ацетил-5-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1,3,7-триметил-5,8-дигидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-4,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридин-5(1H)-она

1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-бензил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

1-(5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)-2-фенилэтан-1-она

Метил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

1-(2-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она

4-(((5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбонил)окси)метил)бензойной кислоты

Бензил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-3-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-(циклопропилкарбамоил)бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(3-фторпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиримидин-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(5-бромпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(6-хлорпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-морфолинобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

(2-хлорпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

5-ацетил-N-бензил-N,2,6-триметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

Оксетан-3-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Изопропил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(2,2,2-трифторацетил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентил-5-ацетил-2-амино-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Циклопентил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-2,6-диамино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-2-амино-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-фторбензил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-амино-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-2-ацетамидо-5-ацетил-4-(5-фтортиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентилметил-5-ацетил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Диметил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

3-(циклопропилметил)-5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Диметил-2,6-диамино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

5-(циклопропилметил)-3-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

3-(4-фторбензил) 5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

3-(4-фторбензил) 5-метил-2-амино-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила

4-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

дикарбонитрила

4-(6-метоксибензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

дикарбонитрила

2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-

дикарбонитрила

4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила

4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-

дикарбонитрила

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-

карбонитрила

Этил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-

карбоксилата

Этил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-метил-6-фенил-1,4-дигидропиридин-3-

карбоксилата

Этил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-циклопропил-6-метил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-циано-2-циклопропил-6-метил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилата

1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанона

1,1'-(4-(6-гидроксibenzo[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(4-(6-метоксибензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)диэтанона

1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)диэтанона

9-(бензо[b]тиофен-3-ил)-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-диона

1,1'-(4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)диэтанона

1,1'-(4-(5-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)диэтанона

1,1'-(4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-морфолинобензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-

диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-

дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(4-(5-(бензиламино)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-

3,5-диил)бис(этан-1-она)

3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-

карбонитрила

3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты

N-циклопропил-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоксамид

N-(циклопропилметил)-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоксамид

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(морфолин-4-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[3,2-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

1,1'-(2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она)

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-5(1H)-она

Метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-хинолин-3-карбоксилата

1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидро-пиридин-3,5-диил)диэтанола

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-2-метилциклопента[b]пиридин-5-она

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4,6,7,8-пентагидро-2-метил-7-фенилциклогекса[b]пиридин-5-она

3-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-7-(4-фторфенил)-2-метил-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-5(1H)-она

1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(метилсульфонил)-1,4-дигидро-пиридин-3-ил)этанола

Метил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-

3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты

Метил-5-ацетил-4-(5-(циклопропилкарбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-((циклопропилметил)карбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-(морфолин-4-карбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[3,2-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-с]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-б]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-2,6-дициклопропил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-б]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-б]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(циклопропилкарбамоил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-

3,5-дикарбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-2,6-дициклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

3-(3-ацетил-6-циклопропил-5-(метоксикарбонил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбоновой кислоты

Бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бис(пиридин-4-илметил)-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бензил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Дибензил-2,6-дициклопропил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Бензил-5-ацетил-4-(7-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбоксилата

3-(3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-7-карбонитрила

Пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-фторбензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Бис(4-фторбензил)-2,6-дициклопропил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

4-цианобензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-хлорбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклогексил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

1-(4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она

3-хлорбензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-(4-фторфенил)пропан-2-ил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопентил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Циклопропилметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклобутил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Метил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопентил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклогексил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-

дигидропиридин-3-карбоксилата

3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-(циклопропилметил)-5-метил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

3-(циклопропилметил)-5-метил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Циклопропилметил-5-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-циклопропил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Диметил-2-циано-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата

Метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокси)метил)-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокси)метил)-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-((2-аминоэтокси)метил)-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Гидрохлорида метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Трифторметансульфоната метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

4-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

2-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

[3,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

[3,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

[2,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

[2,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

[2,3'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

[2,4'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-циклопропилбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата

1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(пиридин-3-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанона

Метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-фенилбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат.

Вариант осуществления 14: соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 для применения в лечении заболевания или патологического состояния, восприимчивого к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора.

Вариант осуществления 15: соединение для применения по варианту осуществления 14, где заболевание или патологическое состояние, восприимчивое к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, выбрано из рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

Вариант осуществления 16: фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 и фармацевтически приемлемый дилуэнт или носитель.

Вариант осуществления 17: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 16, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество терапевтического средства, выбранного из средств для лечения рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

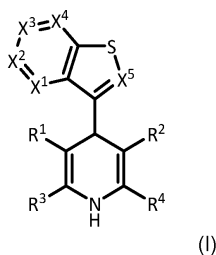
Вариант осуществления 18: комбинированный продукт, содержащий соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 и терапевтическое средство, используемое для лечения рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

Вариант осуществления 19: комбинированный продукт по варианту осуществления 18, где терапевтическое средство выбрано из агониста или антагониста рецептора гонадолиберина (GnRH), антагониста андрогенового рецептора, ингибитора CYP17, ингибитора VEGF, ингибитора EGFR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора mTOR, ингибитора c-Met, ингибитора Src, ингибитора PARP, ангиопоэтина, ингибитора ALK, ингибитора ROS-1, антител против IGF, таксанового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы II, противоопухолевого антибиотика, ингибитора HSP90, ингибитора киназ Auroга, вакцины, направленной против PSA, антагонистов GR, ингибиторов 11-бета-HSD, одного или более иммунотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, антител против PD1 и антител против PDL1.

Вариант осуществления 20: комбинированный продукт по варианту осуществления 19, где иммуно-терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелиумаба, ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 и MDX-1105.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ является группой, выбранной из:
а) -COR⁵,

- b) $-\text{COOR}^5$,
- c) $-\text{CN}$,
- d) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

R^5 является группой, выбранной из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ и $-\text{OR}^6$, атома галогена, C_3 - C_6 -циклоалкила, этинила и $\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-$,

b) C_3 - C_6 -циклоалкила,

R^2 является группой, выбранной из:

- a) $-\text{COOR}^8$,
- b) $-\text{COR}^8$,
- c) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$,
- d) $-\text{CN}$,

e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, где n является целым числом от 1 до 2,

R^8 и R^9 независимо выбраны из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A^1 или B^2 ,

b) группы A^1 ,

c) атома водорода, или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и N, и указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила;

R^3 является группой, выбранной из:

a) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ и $-\text{OR}^6$,

b) C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

c) атома водорода,

d) $-\text{NH}_2$,

e) $-\text{CN}$,

R^4 является группой, выбранной из:

a) группы A^1 ,

b) линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из A^1 или B^2 ,

c) $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$,

d) $-\text{CN}$,

e) $-\text{CO}-\text{H}$,

f) $-\text{CO}-\text{Me}$ и

g) $\text{CO}-\text{OMe}$,

h) атома водорода,

X^1 и X^4 независимо выбраны из $\text{C}-\text{B}^1$, N и $\text{C}-\text{H}$,

X^2 , X^3 и X^5 независимо выбраны из $\text{C}-\text{B}^1$ и $\text{C}-\text{H}$,

A^1 выбрана из:

a) C_3 - C_6 -циклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из $=\text{O}$ и B^3 ;

b) 3-6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N, и где кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из $=\text{O}$ и B^3 ;

c) фенильной или 6-членной гетероарильной группы, содержащей один или два атома N, любая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из B^1 ;

каждый B^1 независимо выбран из атома галогена, группы $-\text{CF}_3$, 6-членного гетероарила, содержащего один или два атома N, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$,

каждый B^2 независимо выбран из атома галогена, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, этинила и $\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-$,

каждый B^3 независимо выбран из атома галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$,

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой:

атом водорода,

линейный или разветвленный C_1 - C_{12} -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2

или 3 заместителями, выбранными из =O (оксогруппы), атома галогена, гидроксигруппы, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, линейной или разветвленной C₁-C₆-алкоксигруппы, аминогруппы, C₁-C₆-алкиламиногруппы, C₁-C₆-диалкиламиногруппы, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкилкарбонила,

фенильную или 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два атома N, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, гидроксигруппы, линейной или разветвленной C₁-C₆-алкоксигруппы, аминогруппы, C₁-C₆-алкиламиногруппы, C₁-C₆-диалкиламиногруппы;

R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, и где кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из =O (оксогруппы), линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкилкарбонила;

при условии, что если R¹ представляет собой -COOR⁵ и R² представляет собой -COOR⁸, то R⁴ не является метильной группой,

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где X¹, X², X³ и X⁵ представляют собой C-H или C-B¹, где B¹ представляет собой атом галогена.

3. Соединение по п.2, где X⁴ является группой, выбранной из C-B¹ и N.

4. Соединение по п.3, где B¹ выбран из группы -CN и атома галогена.

5. Соединение по любому из пп.2-4, где R¹ является группой, выбранной из -COR⁵, -COOR⁵ и группы -CN.

6. Соединение по п.5, где R⁵ выбран из:

C₁-C₄-алкила, где концевой метил является незамещенным или замещенным тремя атомами фтора (-CF₃),

C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного в любом положении этинилом и Me-C≡C-, и

C₃-C₅-циклоалкила.

7. Соединение по любому из пп.2-4, где R² представляет собой -COOR⁸.

8. Соединение по п.7, где R⁸ независимо представляет собой:

линейный или разветвленный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атомов фтора и C₃-C₅-циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора, или

группу A¹, представляющую собой C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов фтора и C₁-C₃-алкильных групп.

9. Соединение по любому из пп.2-4, где R³ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₄-алкила и C₃-C₄-циклоалкила, где указанные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 атомами фтора.

10. Соединение по любому из пп.2-4, где R⁴ является группой, выбранной из:

N(R⁶)R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо выбраны из атома водорода и линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила,

группы A¹, представляющей собой C₃-C₆-циклоалкил,

линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из 1, 2 или 3 атомов фтора или 1 гидроксильной группы.

11. Соединение по п.1, где X¹, X², X³ и X⁵ представляют собой -CH, X⁴ представляет собой C-B¹, где B¹ представляет собой группу -CN или атом брома, R¹ является группой, выбранной из -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂-этинила, -C(O)OCH₂-C≡C-Me и CN, R² является группой, выбранной из -C(O)O-линейной или разветвленной C₁-C₃-алкильной группы, необязательно замещенной 1, 2 или 3 атомами фтора и C(O)OCH₂-циклопропила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора, R³ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила и C₃-C₄-циклоалкила, и R⁴ является группой, выбранной из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, C₃-C₄-циклоалкила и -NH₂.

12. Соединение по п.1, где X¹, X², X³ и X⁵ представляют собой -CH, X⁴ представляет собой C-B¹, где B¹ представляет собой группу -CN, R¹ является группой, выбранной из -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, R² является группой, выбранной из -C(O)OCH₂-циклопропила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами фтора, и -C(O)OCH₂-CF₃, R³ является группой, выбранной из метила и циклопропила, и R⁴ является группой, выбранной из циклопропила и -NH₂.

13. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;

метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (энантиомера 1);

метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (энантиомера 2);

5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-бензоил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-никотиноил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидро-[2,3'-бипиридин]-3-карбоксилата;
 2,2,2-трифторэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты;
 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она;
 5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-N,N-диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-5-(морфолин-4-карбонил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она;
 2-метоксиэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-ацетамидопропил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-морфолиноэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-(диметиламино)этил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-ацетамидоэтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(метоксиметил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((диметиламино)метил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-метоксибензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-2-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-2-(морфолино-метил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 диметил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-бис(морфолинометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата;
 2-гидроксизтил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 1-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-6-циклопропил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 (1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 циклогексилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-5-(циклопропанкарбонил)-2,6-дициклопропил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-N-фенил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид;
 тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 циклогексил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(2-метилбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 циклопропилметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-(2-метоксиэтил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;

[illegible]

пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-фторбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 1,1'-(4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-бензил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(этан-1-она);
 1-(5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-ил)-2-фенилэтан-1-она;
 метил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 1-(2-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-ил)этан-1-она;
 4-(((5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбонил)окси)метил)бензойной кислоты;
 бензил-5-ацетил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-бромбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-3-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-3-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-4-илметил-5-ацетил-4-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-(циклопропилкарбамоил)бензил-5-ацетил-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиридин-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-бромбензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 (3-фторпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 пиримидин-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 (5-бромпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-фенилпропан-2-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-цианобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 (6-хлорпиридин-3-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-морфолинобензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4,4-диметилциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 (2-хлорпиридин-4-ил)метил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4,4-дифторциклогексил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

циклопропилметил-5-ацетил-4-(6-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-2-циклопропил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 циклопропилметил-2,5-диацетил-4-(7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 гидрохлорида метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 трифторметансульфоната метил-5-ацетил-2-амино-4-(бензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 4-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 2-(пиридин-3-ил)бензил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 [3,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 [3,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 [2,4'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 [2,3'-бипиридин]-5-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 [2,3'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 [2,4'-бипиридин]-4-илметил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-(пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 метил-5-ацетил-2-циклопропил-4-(7-циклопропилбензо[b]тиофен-3-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 3-(пиридин-4-ил)бензил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(тиено[2,3-b]пиридин-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата;
 1,1'-(2,6-диметил-4-(5-(пиридин-3-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанола;
 метил-5-ацетил-2-циклопропил-6-метил-4-(7-фенилбензо[b]тиофен-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата.

14. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения заболевания или патологического состояния, восприимчивого к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора.

15. Применение по п.14, где заболевание или патологическое состояние, восприимчивое к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, выбрано из рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая от 0,001 до 99% по массе соединения по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый дилуэнт или носитель, для лечения заболевания или патологического состояния, восприимчивого к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество терапевтического средства, выбранного из средств для лечения рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака моче-

вого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

18. Комбинированный фармацевтический продукт, содержащий соединение по любому из пп.1-13 и терапевтическое средство, используемое для лечения рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

19. Комбинированный продукт по п.18, где терапевтическое средство выбрано из агониста или антагониста рецептора гонадолиберина (GnRH), антагониста андрогенового рецептора, ингибитора CYP17, ингибитора VEGF, ингибитора EGFR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора mTOR, ингибитора c-Met, ингибитора Src, ингибитора PARP, ангиопоэтина, ингибитора ALK, ингибитора ROS-1, антител против IGF, таксанового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы II, противоопухолевого антибиотика, ингибитора HSP90, ингибитора киназ Auroga, вакцины, направленной против PSA, антагонистов GR, ингибиторов 11-бета-HSD, одного или более иммунотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, антител против PD1 и антител против PDL1.

20. Комбинированный продукт по п.19, где иммунотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелиумаба, ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 и MDX-1105.

21. Применение соединения по любому из пп.1-13 для производства лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, восприимчивого к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора.

22. Применение по п.21, где заболевание или патологическое состояние, восприимчивое к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, выбрано из рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

23. Способ лечения заболевания или патологического состояния, восприимчивого к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения по любому из пп.1-13.

24. Способ по п.23, где заболевание или патологическое состояние, восприимчивое к улучшению посредством антагонизма андрогенового рецептора и/или глюкокортикоидного рецептора, выбрано из рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака толстого кишечника, колоректального рака, рака яичников и других солидных опухолей, меланомы, метастазирующих злокачественных новообразований, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, синдрома поликистоза яичников (PCOS), выпадения волос, гирсутизма, акне, гипогонадизма, заболеваний с мышечной атрофией и кахексии, синдрома Кушинга, вызываемого антипсихотическими лекарственными средствами увеличения массы, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и алкоголизма.

