

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041825

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.07

(21) Номер заявки
202190046

(22) Дата подачи заявки
2019.06.18

(51) Int. Cl. C07D 495/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

(54) N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/687,068

(32) 2018.06.19

(33) US

(43) 2021.03.24

(86) PCT/IB2019/055121

(87) WO 2019/244047 2019.12.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Кунде Сириль, Симь Вэй Линь
Сандра, Саймон Оливер, Ван Ган,
Ео Хой Цюань, Йеунг Брайан Кс,
Йококава Фумиаки, Цзоу Бинь (US)

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

(56) WO-A1-2018215316

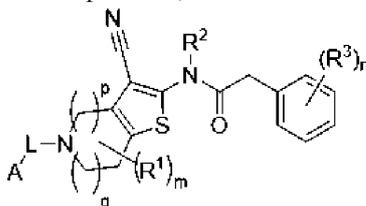
WO-A1-2004092156

MICHAEL PODVINEC ET AL: "Novel Inhibitors of Dengue Virus Methyltransferase: Discovery by in Vitro-Driven Virtual Screening on a Desktop Computer Grid", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 4, 25 February 2010 (2010-02-25), pages 1483-1495, XP055630123, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm900776m ZINC02849675 (see supporting information for this publication) at <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm900776m?src=recsys>; table 1; compound 18

US-A1-2013129677

WO-A1-2010099166

(57) Предложено соединение формулы (I), которое, как было показано, полезно для лечения заболевания, вызванного вирусной инфекцией,



(I),

где R¹, R², R³, A, L, m, n, p и q такие, как определено в данном документе.

B1

041825

041825 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 62/687068, поданной 19 июня 2018 г., полное содержание которой включено в настоящий документ во всей своей полноте ссылкой.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к N-замещенным производным тетрагидропиридина, содержащим их фармацевтическим составам и их применению для профилактики и лечения вирусных инфекций, в частности вирусных инфекций, вызванных вирусом денге.

Предпосылки изобретения

Денге - это наиболее распространенное вирусное (арбовирусное) заболевание человека, которое передается членистоногими, и продолжает оставаться проблемой в мировом здравоохранении. Лихорадка денге - это лихорадочное заболевание, вызываемое одним из четырех серотипов вируса денге: DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4, которые принадлежат к семейству Flaviviridae. Вирус передается людям в первую очередь комаром *Aedes aegypti*, который питается кровью человека.

Инфекции имеют ряд клинических проявлений, от более легких симптомов, подобных гриппу, до более тяжелых, а иногда и смертельных геморрагических заболеваний. Типичные симптомы включают жар, сильную головную боль, боли в мышцах и суставах и сыпь. Наиболее тяжелыми формами заболевания являются геморрагическая лихорадка денге (DHF) и шоковый синдром денге (DSS). По данным ВОЗ, существует четыре основных клинических проявления DHF: (1) высокая температура (2) геморрагические явления (3) тромбоцитопения и (4) утечка плазмы. Определение DSS включает определение DHF плюс слабый учащенный пульс и низкое пульсовое давление или гипотензию с холодной, липкой кожей и возбужденное состояние. Тяжесть DHF можно уменьшить с помощью выявления и вмешательства на ранней стадии заболевания, но пациенты в состоянии шока имеют высокий риск летального исхода.

Ежегодно поражает около 390 миллионов человек, у 96 миллионов из которых проявляются клинические признаки болезни. По данным ВОЗ, число зарегистрированных случаев увеличилось с 2,2 миллиона в 2010 году до 3,2 миллиона в 2015 году. До 1970 г. только 9 стран пережили тяжелые эпидемии денге. Денге в настоящее время является эндемическим заболеванием более чем в 100 странах в регионах, находящихся под наблюдением ВОЗ, в Африке, Северной и Южной Америке, Восточном Средиземноморье, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана. Наиболее тяжелая ситуация наблюдается в регионах Северной и Южной Америки, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана. Четвертой части инфицированных потребуется госпитализация, из которых у 3-6% заболевание может прогрессировать до состояния геморрагической лихорадки денге или шокового синдрома, что представляет собой летальное проявление болезни. Число летальных случаев в 2012 г. по оценкам ВОЗ составило примерно 12500; однако считается, что это число сильно занижено из-за несообщенных сведений о большинстве случаев. Опасность развития летальных форм денге и социальные издержки на больных денге обосновывают затраты на разработку и коммерциализацию средства против денге, которые будут компенсированы за счет экономии на госпитализации и потерях вследствие нетрудоспособности.

Несмотря на регулярные вспышки заболевания, ранее инфицированные люди остаются восприимчивыми к инфекции, поскольку существует четыре различных серотипа вируса денге, и инфицирование одним из этих серотипов дает иммунитет только к этому серотипу. Считается, что DHF чаще возникает у лиц, у которых есть вторичные инфекции денге. В настоящее время ведется поиск эффективных методов лечения лихорадки денге, DHF и DSS.

Вирус желтой лихорадки (YFV), вирус лихорадки Западного Нила (WNV), вирус японского энцефалита (JEV), вирус клещевого энцефалита, вирус Кунджин, австралийский энцефалит, американский энцефалит, вирус омской геморрагической лихорадки, вирусная диарея крупного рогатого скота, вирус Зика и вирус гепатита С (HCV) также относятся к семейству Flaviviridae.

WNV может протекать бессимптомно или у некоторых людей может вызывать симптомы, сходные с гриппом. В некоторых случаях это вызывает неврологические расстройства, энцефалит, а в тяжелых случаях может привести к смерти. WNV также передается комарами. YFV также передается комарами и может протекать с серьезными симптомами у инфицированных людей. JEV также передается комарами и протекает либо бессимптомно, либо с симптомами, сходными с гриппом, а в некоторых случаях развивается энцефалит. Стадия болезни острого энцефалита характеризуется судорогами, ригидностью мышц шеи и другими симптомами. HCV - это гемоконтактный вирус, который передается через кровь. На начальной (острой) стадии заболевания никакие симптомы у большинства пациентов не наблюдаются. Даже во время хронической стадии (т.е. когда болезнь протекает дольше 6 месяцев) тяжесть симптомов может быть разной у разных лиц. Со временем у некоторых инфицированных людей может развиваться цирроз или рак печени. Современное лечение HCV включает комбинацию интерферона альфа и рибавирина - противовирусного препарата. Также ведется поиск эффективных методов лечения инфекций, вызываемых этими Flaviviridae вирусами.

Настоящее изобретение относится к N-замещенным производным тетрагидропиридина, которые применимы для лечения вирусных инфекций, таких как инфекции, вызываемые вирусом семейства Flaviviridae, особенно вирусом денге, вирусом желтой лихорадки, вирусом лихорадки Западного Нила,

японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, австралийского энцефалита, американского энцефалита, вируса омской геморрагической лихорадки, вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С. В более конкретном полезном варианте осуществления вирусная инфекция вызвана вирусом денге.

Подробное описание изобретения

Определения.

Общие термины, используемые ранее и далее в данном документе, предпочтительно имеют в контексте настоящего изобретения следующие значения, если не указано иное, где более общие термины, которые могут использоваться независимо друг от друга, могут заменяться более конкретными определениями или не изменяться, таким образом определяя более подробные варианты осуществления изобретения.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия по контексту. Представленное в данном документе применение всех возможных примеров или вводных слов перед примером (например, "такой как") предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного в той или иной форме.

Формы единственного числа, множественного числа и сходные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует трактовать как охватывающие как формы единственного, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это очевидно не опровергается контекстом.

В данном контексте термин "гетероатомы" относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S), в частности азота или кислорода.

Если не указано иное, считается, что любой гетероатом с незаполненными валентностями связан с атомами водорода, количество которых достаточно для заполнения этих валентностей.

Применяемый в данном документе термин "C₁₋₄алкил" означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, содержащий от одного до шести атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термин "C₁₋₄алкил" следует истолковывать соответствующим образом. Используемый в данном документе термин "n-алкил" означает алкильный радикал с прямой цепью (неразветвленный), определенный в данном документе. Примеры C₁₋₈алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, n-пропил, изо-пропил, n-бутил, изобутил (-CH₂CH(CH₃)₂), втор-бутил (-CH(CH₃)CH₂CH₃), т-бутил (-C(CH₃)₃), n-пентил, изопентил (-(CH₂)₂CH(CH₃)₂), неопентил (-CH₂C(CH₃)₃), трет-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 2-пентанил (-CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃), n-гексил и т.п.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Например, термин "C₁₋₆алкилен" или "C₁-C₆-алкилен" относится к двухвалентной, прямой или разветвленной алифатической группе, содержащей 1-6 атомов углерода, (например, метилена (-CH₂-), этилена (-CH₂CH₂-), n-пропилену (-CH₂CH₂CH₂-), изо-пропилену (-CH(CH₃)CH₂-), n-бутилену, втор-бутилену, изо-бутилену, трет-бутилену, n-пентилена, изопентилена, неопентилена, n-гексилена и т.п.).

Термин "алкоксигруппа" относится к алкилу, связанному с кислородом, который также может быть представлен в виде -O-R или -OR, где R представляет собой алкильную группу. Предполагается, что "C₁₋₆ алкоксигруппа" или "C₁-C₆ алкоксигруппа" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу (например, n-пропоксигруппу и изопропоксигруппу) и трет-бутоксигруппу.

"Аминогруппа" в контексте данного описания относится к радикалу -NH₂. Если аминогруппа описывается как "замещенная" или "необязательно замещенная", термин включает NR'R", где каждый R' и R" независимо представляет собой H или алкил, алкенил, алкинил, ацил, арил, циклоалкил, арилалкил-циклоалкилалкильную группу или гетероформу одной из этих групп, и каждый из алкила, алкенила, алкинила, ацила, арила, арилалкила или групп или гетероформ одной из этих групп необязательно замещены заместителями, описанными в данном документе, как подходящие для соответствующей группы.

Термин "амино" также включает формы, в которых R' и R" объединены с образованием 3-8-членного кольца, которое может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим, и которое содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, и которое необязательно замещено заместителями, описанными как приемлемые для алкильных групп, или, если NR'R" представляет собой ароматическую группу, оно необязательно замещено заместителями, описанными как характерные для гетероарильных групп.

Если не указано иное, соединения данного изобретения, содержащие аминные фрагменты, могут включать их защищенные производные. Подходящие защитные группы для аминных фрагментов включают ацетил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

Используемый в данном документе термин "C₁-аминоалкил" означает радикал формулы -RNH₂, где R представляет собой алкилен, определенный выше.

"Галоген" или "галогено" может представлять собой фтор, хлор, бром или йод (предпочтительные галогены в качестве заместителей представляют собой фтор и хлор).

"Галогеналкил" предназначен обозначать как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие определенное число атомов углерода, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкилов включают без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлоропропил. Примеры галогеналкила также включают "фторалкил", который предназначен включать как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие определенное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими атомами фтора.

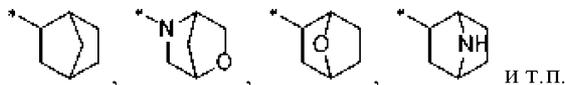
"Галогеналкоксигруппа" представляет собой галогеналкильную группу, как описана выше, с определенным числом атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, предполагается, что "C₁₋₆галогеналкокси-группа" или "C₁₋₆галогеналкокси-группа" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆-галогеналкокси-группы. Примеры галогеналкокси-групп включают, но не ограничиваются этим, трифторметокси-группу, 2,2,2-трифторэтокси-группу и пентафторэтокси-группу.

Термин "арил" относится к 6-10-членным ароматическим карбоциклическим фрагментам, содержащим одиночную (например, фенил) или конденсированную кольцевую систему (например, нафталин). Типичной арильной группой является фенильная группа.

"Гетероциклоалкил" означает циклоалкил, как определено в этой заявке, при условии, что один или несколько из указанных кольцевых атомов углерода заменены на фрагмент, выбранный из -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- и -S(O)₂-, где R представляет собой водород, C₁₋₄алкил или защитную группу азота (например, карбобензилокси-группу, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил, бензоил, бензил, п-метоксибензил, п-метоксифенил, 3,4-диметоксибензил и т.п.). Например, 3-8-членный гетероциклоалкил включает эпокси, азиридины, азетидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, оксазолидинил, триазолидинил, пирролидинил, пирролидинил-2-он, морфолино, пиперазинил, пиперидинил, пиперидинилон, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, тиоморфолино, сульфано-морфолино, сульфано-морфолино и октагидропирроло[3,2-b]пирролил и т.п.

Термин "гетероарил" относится к ароматическим фрагментам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5-10-членной ароматической кольцевой системе (например, представляет собой пирролил, пиридил, пиразолил, индолил, индазолил, тиенил, фуранил, бензофуранил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, пиридинил, пиразинил, тиазолил, пуридил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензопиранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил и т.п.) Гетероароматический фрагмент может состоять из одиночной или конденсированной кольцевой системы. Типичное одиночное гетероарильное кольцо представляет собой 5-6-членное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, а типичная конденсированная гетероарильная кольцевая система представляет собой 9-10-членную кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота. Конденсированная гетероарильная кольцевая система может состоять из двух гетероарильных колец, конденсированных друг с другом, или из гетероарила, конденсированного с арилом (например, фенилом).

"Кольцо с внутренним мостиком" или "мостиковые кольца", используемые в данном документе, означают полициклическую кольцевую систему, где два атома кольца, которые являются общими для двух колец, не являются непосредственно связанными друг с другом. Одно или несколько колец кольцевой системы могут включать C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членные гетероциклические кольца, содержащие гетероатомы, выбранные из N, O и S, в качестве атомов кольца. Неограничивающие примеры колец с внутренним мостиком включают адамантанил, азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил,



Используемый в данном документе термин "циано-группа" означает радикал

Термин "циклоалкил" означает неароматическое карбоциклическое кольцо, которое представляет собой полностью гидрогенизированное кольцо, в том числе моно-, би- или полициклические, конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы. Предполагается, что "C₃₋₁₀циклоалкил" или "C₃-C₁₀-циклоалкил" включает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀-циклоалкильные группы, имеющие 3-10 членов в углеродном кольце. Пример циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, бицикло[1,1,1]пентанил, циклогексил, норборнил и кубанил.

Термин "конденсированное кольцо", используемый в данном документе, относится к многокольцевой конструкции, где кольца, составляющие кольцевую конструкцию, связаны так, что атомы кольца, которые являются общими для двух колец, непосредственно связаны друг с другом. Конструкции из конденсированных колец могут быть насыщенными, частично насыщенными, ароматическими, карбоциклическими, гетероциклическими и т.п. Неисключающие примеры общих конденсированных колец включают декалин, нафталин, антрацен, фенантрен, индол, бензофуран, пурин, хиолин и т.п.

Термин "гидроксил" или "гидрокси-группа", используемый в данном документе, относится к радикалу -OH.

В данном контексте термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен отличающейся от водорода группой, при условии, что сохраняются нормальные валентности, и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместителем является кетонная группа (т.е. =O), то на атоме замещаются 2 водорода. Кетонные заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Если о кольцевой (например, карбоциклической или гетероциклической) системе говорят, что она замещена карбонильной группой или двойной связью, подразумевают, что карбонильная группа или двойная связь является частью (т.е. внутри) кольца. Двойные кольцевые связи в данном контексте представляют собой двойные связи, образующиеся между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N).

В тех случаях, когда в соединениях настоящего изобретения присутствуют атомы азота (например, амины), их можно преобразовывать в N-оксиды обработкой окислителями (например, mCPBA и/или перекисью водорода), чтобы получать другие соединения данного изобретения. Таким образом предполагается, что показанные и заявленные атомы азота, охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена от 0 до 3-х R, то такая группа может быть незамещенной или замещенной не более чем тремя R, и в каждом случае R выбран независимо от определения R.

В данном контексте " $R-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$ " - это символ, обозначающий точку присоединения R к другой части молекулы.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Фраза "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или состав должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в препарате, и/или с млекопитающим, подвергающимся его действию.

Если не указано иное, выражение "соединение настоящего изобретения" или "соединения настоящего изобретения" относится к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC), а также к изомерам, таким как стереоизомеры (включая диастереоизомеры, энантиомеры и рацематы), геометрические изомеры, конформационные изомеры (включая ротамеры и атропоизомеры), таутомеры, изотопно-меченые соединения (включая замещенные дейтерием) и по своей природе образованные фрагменты (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Если присутствует фрагмент, способный к образованию соли, то также включены соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения настоящего изобретения могут содержать хиральные центры и по этой причине могут существовать в различных изомерных формах. Используемый здесь термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по расположению и конфигурации атомов.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Данный термин используют для обозначения рацемической смеси, где это оправдано. При назначении стереохимии для соединений настоящего изобретения один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначают с применением общепринятой системы RS (например, (1S,2S)); один стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией обозначен звездочками (например, (1R*,2R*)); и рацемат с двумя буквами (например, (1RS,2RS) означает рацемическую смесь (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) означает рацемическую смесь (1R,2S) и (1S,2R)).

"Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном углероде может быть указана либо как R, либо как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D линии натрия. В качестве альтернативы разделенные соединения можно определить с помощью соответствующих значений времени удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереоизомеров с помощью хиральной HPLC.

Некоторые из соединений, описанных в данном документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей и таким образом могут образовывать энантиомеры, диастереоизомеры и дру-

гие стереоизомерные формы, которые с точки зрения абсолютной стереохимии можно обозначить как (R)- или (S)-.

Геометрические изомеры могут возникать, когда соединение содержит двойную связь или какую-либо другую особенность, которая придает молекуле определенную степень структурной жесткости. В случае если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

Конформационные изомеры (или конформеры) представляют собой изомеры, которые могут различаться вращением вокруг одной или нескольких связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые отличаются друг от друга вращением относительно только одинарной связи.

Термин "атропоизомер" относится к структурному изомеру, основанному на осевой или плоскостной хиральности, возникающей в результате невозможности вращения в молекуле.

Если не указано иное, соединения настоящего изобретения подразумевают включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, оптически чистых форм и смесей промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с использованием общепринятых методик (например, разделять в хроматографических колонках хиральной SFC или ВЭЖХ, таких как CHIRALPAK® и CHTRALCEL®, которые можно приобрести у DAICEL Corp., с применением подходящего растворителя или смеси растворителей для достижения надлежащего разделения).

Соединения настоящего изобретения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы можно получать разделением рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений настоящего изобретения, и промежуточные соединения, полученные в пределах этих способов, считаются частью настоящего изобретения. Если получают энантиомерные или диастереомерные продукты, то их можно разделять традиционными методами, например хроматографически или путем фракционной кристаллизации.

В зависимости от условий процесса конечные продукты настоящего изобретения получают либо в свободной (нейтральной) форме, или в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов охвачены объемом данного изобретения. Если требуется, одну форму соединения можно преобразовать в другую форму. Свободное основание или кислоту можно перевести в соль; соль можно преобразовать в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений настоящего изобретения можно разделять на отдельные изомеры.

Фармацевтически приемлемые соли предпочтительны. Однако могут быть полезны и другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, последние могут применяться в ходе получения, и поэтому они охвачены объемом данного изобретения.

Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрываемых соединений, где исходное соединение модифицируют путем превращения его в кислотные или основные соли. Например, фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, такие формы солей, как ацетат, аскорбат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, соль камфорсульфоновой кислоты, соль каприновой кислоты, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцепат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гипсурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, соль яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, малонат/гидроксималонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фенилацетат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилаты, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат, трифторацетат или ксинафоат.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, с помощью которых можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п., предпочтительна хлористоводородная кислота. Органические кислоты, с помощью которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфокислоту, этансульфокислоту, толуолсульфокислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с использованием неорганических и органических оснований. Неорганические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включа-

ют аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли. Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглломин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, с помощью стандартных химических способов. Такие соли обычно можно получить реакцией этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси их обоих; обычно предпочтительны неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни пригодных солей можно найти в Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), изобретение которых путем ссылки включено в данный документ.

Соединения данного изобретения, содержащие группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы можно получать из соединений настоящего изобретения известными процедурами для образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт соединений настоящего изобретения со средством для образования сокристаллов в растворе в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образованных таким образом.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также меченых изотопом форм соединений. Меченые изотопом соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Данное изобретение включает различные меченые изотопами соединения, как определено в данном документе, например те, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например, ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение могут быть особенно востребованными для исследований с помощью PET или SPECT. Меченые изотопами соединения настоящего изобретения, как правило, можно получать, используя процедуры, раскрытые в схемах или в примерах и приготовлениях, описанных ниже, путем замены легко доступным меченым изотопом реагентом немеченого изотопом реагента.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой метаболической стабильностью, например увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требуемой дозировки, или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении настоящего изобретения. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена посредством коэффициента обогащения изотопом. Используемый в данном документе термин "коэффициент обогащения изотопом" означает соотношение между содержанием изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении согласно данному изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение дейтерия 52,5% при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (введение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (введение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (введение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (введение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (введение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (введение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (введение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (введение дейтерия 99,5%).

Меченые изотопами соединения настоящего изобретения, как правило, можно получать обычными методиками, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо обычно используемого немеченого реагента. Такие соединения можно в принципе применять, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или целевыми рецепторами, или для визуализации связывания соединений данного изобретения с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены указывать на соединение, которое достаточно устойчиво для того, чтобы выдерживать выделение из реакционной смеси с необходимой

степенью чистоты и приготовление эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали группу N-галоген, S(O)₂H или S(O)H.

Термин "сольват" означает физическое ассоциирование соединения данного соединения с одной или несколькими молекулами растворителя, будь то органического или неорганического. Это физическое ассоциирование включает водородные связи. В конкретных случаях сольват можно выделять, например, в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном расположении и/или в неупорядоченном расположении. Сольват может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как растворенную фазу, так и поддающиеся выделению сольваты. Приводимые в качестве примеров сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Методы сольватирования в целом известны из уровня техники.

В данном контексте термин "полиморф(ы)" относится к кристаллической(им) форме(ам), имеющей(им) одну и ту же химическую структуру/состав, но отличающейся(имися) пространственным расположением молекул и/или ионов, образующих кристаллы. Соединения настоящего изобретения можно получать в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Чтобы получить соединения настоящего изобретения в виде твердого вещества можно использовать сублимационную сушку.

В данном контексте термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

Используемый в данном документе термин "субъект" означает приматов (например, людей, мужчин или женщин), собак, кроликов, морских свинок, свиней, крыс и мышей. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

В данном контексте субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения такой субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Применяемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "проводить лечение" или "лечение" любого заболевания/расстройства относятся к лечению заболевания/расстройства у млекопитающего, в частности человека, и включают: (a) облегчение тяжести состояния при заболевании/расстройстве, (т.е. замедление или остановку или уменьшение развития заболевания/расстройства, или по меньшей мере одного из их клинических симптомов); (b) облегчение или изменение течения заболевания/расстройства, (т.е. обеспечение регрессии заболевания/расстройства, либо физически, (например, стабилизации явного симптома), физиологически (например, путем стабилизации физического параметра), либо с помощью того и другого); (c) облегчение или улучшение, по меньшей мере, одного физического параметра, включая те, которые не могут быть различимы субъектом; и/или (d) предупреждение или задержку начала проявления или развития заболевания или расстройства у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к заболеванию или расстройству, но его наличие еще не было диагностировано.

В данном контексте выражение "предотвращать" или "предотвращение" охватывает профилактическое лечение (т.е. профилактику и/или уменьшение риска) доклинической стадии заболевания у млекопитающего, в частности у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинической стадии заболевания. Отбор пациентов для профилактической терапии осуществляют на основании наличия факторов, о которых известно, что они увеличивают риск развития клинического заболевания по сравнению с населением в целом. "Профилактические" терапии можно подразделять на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика представляет собой лечение субъекта, у которого еще не наблюдается клиническая стадия заболевания, а вторичная профилактика представляет собой предотвращение повторного проявления такой же или сходной клинической стадии заболевания.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения настоящего изобретения относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение или подавление активности фермента или белка, смягчение симптомов, облегчение состояния, замедление или отсрочку прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания и т.д.

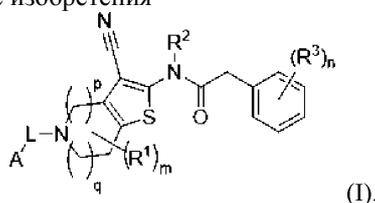
Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом: "1x" - один раз, "2x" - дважды, "3x" - трижды, "°C" - градусы Цельсия, "водн." - водный, "кол." - колонка, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "н." - нормальность, "М" - молярность, "нМ" - наномолярность, "моль" - моль или моли, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "к.т." - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "ON" - в течение ночи, "атм" - атмосфера, "psi" - фунты на квадратный дюйм, "конц." - концентри-

рованный, "водн." - водный, "насыщ." - насыщенный, "ММ" - молекулярная масса, "mw" или "микро-волн." - микроволновой, "Тпл" - точка плавления, "вес" - вес, "МС" или "масс-спек." - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "НР" - с высоким разрешением, "МСВР" - масс-спектрометрия с высоким разрешением, "ЖХ-МС" - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, "ВЭЖХ" - высокоэффективная жидкостная хроматография, "ОФ-ВЭЖХ" - ВЭЖХ с обращенной фазой, "ТСХ" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, ^1H - протон, " δ " - дельта, "s" - синглет, "d" - дублет, "t" - триплет, "q" - квартет, "m" - мультиплет, "br" - широкий сигнал, "Гц" - Герц, "ee" - "энантиомерный избыток" и " α ", " β ", "R", "S", "E" и "Z" - стереохимические обозначения, известные специалистам в данной области.

Варианты осуществления изобретения

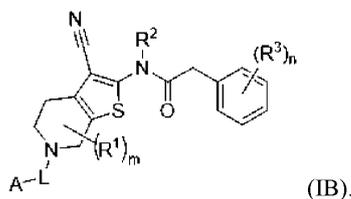
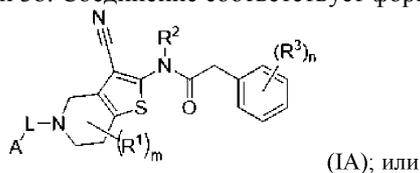
В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения. Понятно, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками для получения дополнительных вариантов осуществления. Перечисленные ниже варианты осуществления охарактеризовывают изобретение.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в разделе "Краткое описание изобретения"



Варианты осуществления 2a, b, c, d, e и f. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где p принимает любое из значений 1, 2 или 3, а q равно 0 или 1.

Варианты осуществления 3a и 3b. Соединение соответствует формуле IA или формуле IB:

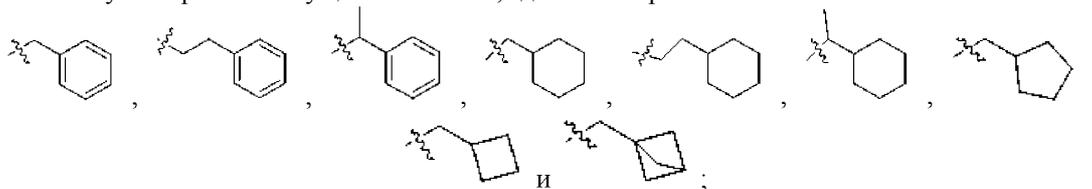


Вариант осуществления 4. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1-3, где кольцо А представляет собой фенил.

Вариант осуществления 5. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где кольцо А представляет собой 4-6-членный циклоалкил.

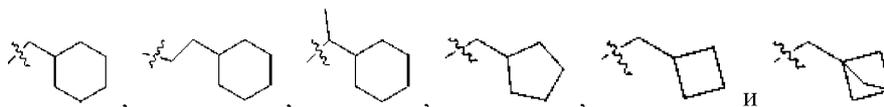
Вариант осуществления 6. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где L представляет собой $-\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный фенилом, 3-6-членным циклоалкилом или 5-7-членным мостиковым циклоалкилом. Каждый из фенила и 3-6-членных циклоалкильных заместителей независимо необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкила и $-\text{C}_{1-4}$ алкоксила.

Вариант осуществления 7. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где L-A выбран из



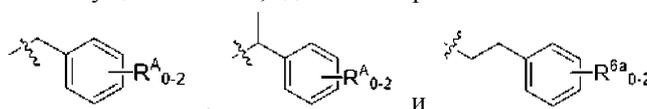
и каждая из этих групп необязательно независимо замещена 1-3 группами, выбранными из галогена, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкила и $-\text{C}_{1-4}$ алкоксила.

Вариант осуществления 8. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где L-A выбран из



Каждая из этих групп необязательно независимо замещена 1-2 группами, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ галогеналкила.

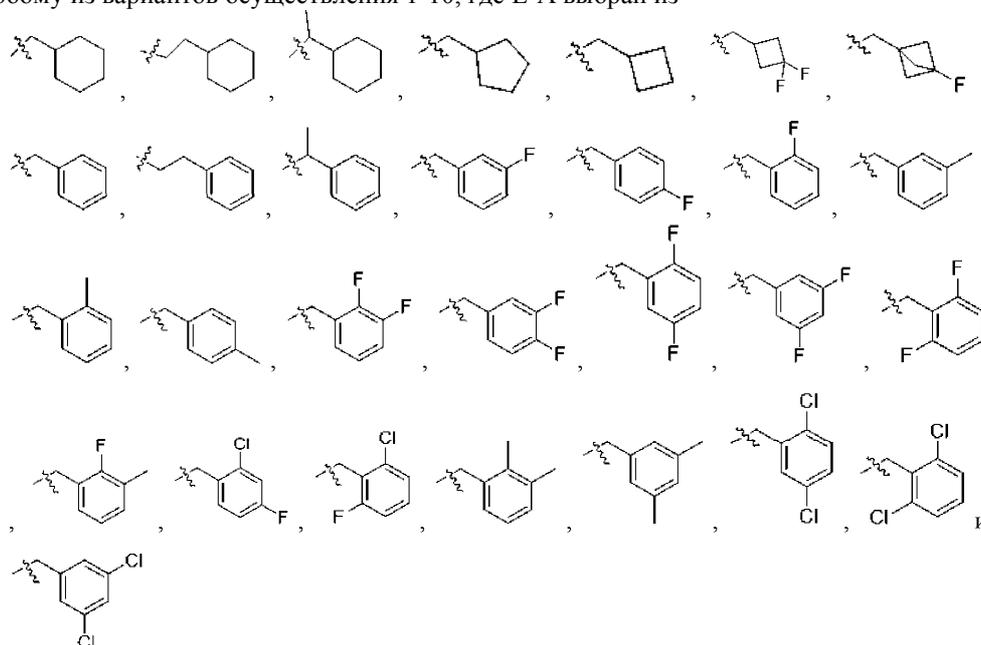
Вариант осуществления 9. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 7, где L-A выбран из



Каждый из R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила и $-C_{1-4}$ алкоксила.

Вариант осуществления 10. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 8, где каждый из R^A независимо выбран из F, Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$.

Вариант осуществления 11. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где L-A выбран из



Вариант осуществления 12. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где каждый из R^1 независимо выбран из H, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ галогеналкила.

Вариант осуществления 13. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где по меньшей мере один R^1 представляет собой H.

Вариант осуществления 14. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где оба R^1 представляют собой H.

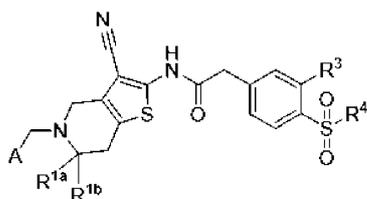
Вариант осуществления 15. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где по меньшей мере один R^1 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ и CF_3 .

Вариант осуществления 16. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где оба R^1 представляют собой $-CH_3$.

Вариант осуществления 17. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где R^3 выбран из $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2NH-CH_2$ -циклобутил, $-S(O)_2NH-CH_2$ -циклопентил, $-S(O)_2NH-CH_2$ -циклогексил, $-S(O)_2NH-CH_2$ -дифторциклобутил, $-S(O)_2CH_3$ и $-S(O)_2CHF_2$.

Вариант осуществления 18. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где R^3 представляет собой $-S(O)_2R^4$.

Вариант осуществления 19. Соединение формулы IC или его фармацевтически приемлемая соль



Вариант осуществления 20. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-19, где R^3 выбран из $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-N(H)S(O)_2CH_3$, $-NC(O)CH_3$, $-CH_2S(O)NH_2$, NH_2 и $-CONH_2$

Вариант осуществления 21. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-19, где R^3 представляет собой $-S(O)_2NH_2$ или $-S(O)_2CH_3$.

Вариант осуществления 22. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где каждый из R^3 независимо выбран из галогена, CN и $-C_{1-4}$ алкоксила.

Вариант осуществления 23. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где каждый из R^3 независимо представляет собой $-C_{1-4}$ алкоксил.

Вариант осуществления 24. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где каждый из R^3 независимо выбран из $-OCH_3$ и $-OCH_2CH_3$.

Вариант осуществления 25. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где m равно 0.

Вариант осуществления 26. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где m равно 1.

Вариант осуществления 27. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где m равно 2.

Вариант осуществления 28. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где n равно 0.

Вариант осуществления 29. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где n равно 1.

Вариант осуществления 30. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где n равно 2.

Вариант осуществления 31. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из примеров 1-127.

Вариант осуществления 32. Фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее.

Вариант осуществления 33. Фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) любого из вариантов осуществления 1-31 в качестве активного начала и по меньшей мере одно формообразующее.

Вариант осуществления 34. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 32 или 33, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее, дополнительно содержащий по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Вариант осуществления 35. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 32, где по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство выбрано из группы, состоящей из интерферонов, рибавирина и аналогов рибавирина, связывающего для циклофилина, ингибиторов протеазы NS3 HCV, ингибиторов NS5a HCV, ингибитора P7, ингибитора проникновения, ингибитора NS4b, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов протеазы хозяина, иммуномодуляторов, средств облегчения симптомов, нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов NS5b.

Вариант осуществления 36. Способ лечения заболевания, вызванного вирусной инфекцией, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-31.

Вариант осуществления 37. Способ согласно варианту осуществления 36, где вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, австралийского энцефалита, американского энцефалита, вируса омской геморрагической лихорадки, вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С.

Вариант осуществления 38. Способ согласно варианту осуществления 37, где указанная вирусная инфекция вызвана вирусом денге.

Вариант осуществления 39. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-31 для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант осуществления 40. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-31 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного вирусной инфекцией.

Вариант осуществления 41. Применение согласно варианту осуществления 40, где вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, австралийского энцефалита, американского энцефалита, вируса омской геморрагической лихорадки, вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С.

Вариант осуществления 42. Применение согласно варианту осуществления 41, где вирусная инфекция вызвана вирусом денге.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления состав содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Фармацевтический состав может быть составлен для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, вливания, трансдермального или местного введения), и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические составы настоящего изобретения можно изготавливать в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть либо покрыты пленочной оболочкой, либо покрыты кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические составы представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активное начало вместе с одним или несколькими из:

- a) разбавителей, например с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- b) смазывающих веществ, например с диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также
- c) связующих, например с алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости
- d) разрыхлителей, например с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и
- e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

Другой аспект настоящего изобретения включает фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I), которое включает любой из вариантов осуществления, описанных выше, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее. Фармацевтический состав может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство, описанное ниже в данном документе. Примеры дополнительного фармацевтического средства включают, но не ограничиваются ими, интерфероны, рибавирин и аналоги рибавирина, связующее для циклофилина, ингибиторы протеазы NS3 HCV, ингибиторы NS5a HCV, ингибитор P7, ингибитор проникновения, ингибитор NS4b, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы протеазы хозяина, иммуномодуляторы, ингибиторы киназ, которые индуцируют цитокины или хемокины при тяжелой форме денге, средства для облегчения симптомов, такие как при просачивании плазмы и т.д., поверхностные рецепторы, такие как CLEC5A и DC-SIGN, нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы NS5b.

Фармакология и применимость.

Если не указано иное, соединения настоящего изобретения подразумевают включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, оптически чистых форм и смесей промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. Также предполагается, что охвачены все таутомерные формы.

Смеси изомеров, получаемые согласно настоящему изобретению, можно разделять известным специалистам в данной области техники образом на отдельные изомеры; диастереоизомеры можно разделять, например, путем разделения между многофазными смесями растворителей, перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или, например, с помощью жидкостной хроматографии среднего давления на колонке с обращенной фазой, а рацематы можно разделять, например, путем образования солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами и разделения получаемой таким образом смеси диастереоизомеров, например, посредством фракционной кристаллизации или с помощью хроматографии на колонке с оптически активными материалами.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы можно получать из соединений настоящего изобретения известными процедурами для образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление.

ние или приведение в контакт соединений настоящего изобретения со средством для образования сокристаллов в растворе в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Следовательно, в данном изобретении также предложены сокристаллы, содержащие соединение настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения, как правило, применяют в виде фармацевтического состава (например, соединение настоящего изобретения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает признанные безопасными (GRAS) растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, буферные средства (например, малеиновую кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, бикарбонат натрия, фосфат натрия и т.п.), и т.п. и их комбинации, которые известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель является несовместимым с активным началом, то в терапевтических или фармацевтических составах предполагается его применение. Для целей данного изобретения сольваты и гидраты рассматриваются как фармацевтические составы, содержащие соединение настоящего изобретения и растворитель (т.е. сольват) или воду (т.е. гидрат).

Препараты можно получать, используя обычные процедуры растворения и смешивания. Например, основная лекарственная субстанция (т.е. соединение настоящего изобретения или стабилизированная форма соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексобразующим агентом)) растворяется в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких из формообразующих, описанных выше. Соединение настоящего изобретения, как правило, составляют в фармацевтических лекарственных формах для обеспечения легко контролируемого дозирования лекарственного средства и обеспечения пациента простым и легким в применении продуктом.

Фармацевтический состав (или препарат) для применения можно упаковывать различным образом в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, выпускаемое изделие включает в себя контейнер, в который помещен фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалисту в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т.п. Контейнер также может включать защищенную от несанкционированного доступа сборку для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предупреждения.

В некоторых случаях может быть выгодно вводить соединение по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим (или терапевтическим) средством. Соединение настоящего изобретения можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до или после их введения. В альтернативном случае, соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно от другого(их) средства(средств) таким же или иным путем введения, или же вместе с ним(и) в одном и том же фармацевтическом составе.

Подходящие дополнительные фармацевтические средства включают, но не ограничиваются ими, интерфероны, рибавирин и аналоги рибавирина, связующее для циклофилина, ингибиторы протеазы NS3 HCV, ингибиторы NS5a HCV, ингибитор P7, ингибитор проникновения, ингибитор NS4b, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы протеазы хозяина, иммуномодуляторы, ингибиторы киназ, которые индуцируют цитокины или хемокины при тяжелой форме денге, средства для облегчения симптомов, такие как при просачивании плазмы и т.д., поверхностные рецепторы, такие как CLEC5A и DC-SIGN, нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы NS5b.

Соединение настоящего изобретения или фармацевтический состав, в который оно входит, человеку, как правило, вводят перорально в размере терапевтической дозы.

Следует учитывать, что диапазон дозирования соединения данного изобретения, применяемого для лечения вирусной инфекции, зависит от факторов, известных специалисту в данной области, которые включают: хозяина, природу и тяжесть состояния, подлежащие лечению, путь введения и конкретное применяемое вещество.

Суточная доза соединения данного изобретения будет изменяться в зависимости от применяемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного заболевания, а также других факторов, таких как возраст субъекта, масса тела, общее состояние здоровья, состояние, анамнез, пол и тому подобные факторы, известные в области медицины. Например, суточную дозу соединения данного изобретения вводят в размере от примерно 0,5 мг/кг веса тела до примерно 15 мг/кг веса тела, например, в диапазоне от примерно 1 мг/кг веса тела до примерно 10 мг/кг веса тела. Как правило, удовлетворительные результаты могут быть получены, когда вводимая суточная доза соединения данного изобретения составляет от примерно 0,001 г до примерно 10 г, например не превышает примерно 1 грамм, например, от примерно 0,1 г до примерно 0,5 г для человека весом 70 кг, за максимум 4 приема в день.

Кроме того, несколько дробных доз, а также ступенчатые дозы можно принимать ежедневно или последовательно, или дозы можно вливать непрерывно, или их можно вводить болюсным вливанием. Помимо этого, дозирование соединений данного изобретения можно пропорционально увеличивать или уменьшать в зависимости от терапевтической или профилактической ситуации.

В целом терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтического состава или его комбинаций зависит от биологического вида субъекта, веса тела, возраста и состояния больного, нарушения или заболевания, лечение которого осуществляют, или его тяжести. Средний врач, фармацевт, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого активного начала, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Другим аспектом изобретения является продукт, содержащий соединение настоящего изобретения и по меньшей мере еще одно другое терапевтическое средство (или фармацевтическое средство) в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии для лечения субъекта с заболеванием, вызванным вирусной инфекцией.

В видах комбинированной терапии настоящего изобретения соединения настоящего изобретения и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединения настоящего изобретения и другое терапевтическое (или фармацевтическое) средство можно совмещать в комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединения данного изобретения и другое терапевтическое средство, или состав с фиксированной дозой); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) самими пациентами, например, во время последовательного введения соединения данного изобретения и другого терапевтического средства.

Особенно предпочтительно готовить фармацевтические составы в форме стандартной дозы для удобства введения и единообразия дозирования. Используемая здесь форма стандартной дозы относится к физически дискретным порциям, пригодным в качестве единичных доз, причем каждая порция содержит предварительно определенное количество активного начала, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких форм стандартных доз являются таблетки (включая таблетки с насечками или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакеты с порошком, облатки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные кратные количества.

Суточные дозы другого используемого терапевтического средства будут изменяться в зависимости от, например, применяемого соединения, хозяина, пути введения и тяжести состояния, подлежащего лечению. Вследствие разнообразия видов другого возможно используемого терапевтического средства, количества могут сильно изменяться, их можно определять с помощью обычных экспериментов, как описано выше.

Соединение данного изобретения и по меньшей мере одно другое терапевтическое (или фармацевтическое) средство можно вводить любым обычным путем, в частности энтерально, например перорально, например, в форме питьевых растворов, таблеток или капсул, или парентерально, например, в виде инъекционных растворов или суспензий.

Комбинации включают комбинации соединения данного изобретения с неиммуносупрессивным циклоспорином, связывающим циклофилин, с микофеноловой кислотой, ее солью или пролекарством и/или с агонистом рецептора S1P, например финголидомом.

В другом аспекте данное изобретение предлагает способ, включающий введение соединения данного изобретения и другого противовирусного средства, предпочтительно средства против Flaviviridae, например средства против денге или гепатита С. Такие противовирусные средства включают, но не ограничиваются ими, иммуномодулирующие средства, такие как α , β и δ интерфероны, пегилированные дегидратированные соединения интерферона- α и тимозин; другие противовирусные средства, такие как рибавирин, амантадин и телбивудин; другие ингибиторы протеаз гепатита С (ингибиторы NS2-NS3 и ингибиторы NS3-NS4A); ингибиторы других мишеней в жизненном цикле Flaviviridae (например, вируса денге, вируса гепатита С), включая ингибиторы геликазы, полимеразы и металлопротеазы; ингибиторы проникновения во внутренние рибосомы; ингибиторы вирусов широкого спектра действия, такие как ингибиторы IMPDH (например, соединения патентов США 5807876 6498178 6344465 6054472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331 и микофеноловая кислота и ее производные, включая, но не ограничиваясь ими, VX-497, VX-148 и/или VX-944); или комбинации любого из вышеперечисленного.

Каждый компонент комбинации согласно данному изобретению можно вводить отдельно, вместе или в любой их комбинации. Как известно квалифицированным практикующим врачам, дозы интерферона обычно измеряются в МЕ (например, от примерно 4 миллионов МЕ до примерно 12 миллионов МЕ). Каждый компонент можно вводить в одной или нескольких лекарственных формах. Каждую лекарственную форму можно вводить субъекту в любом порядке.

Получение соединений.

Соединения настоящего изобретения можно получить с помощью ряда способов, известных специалисту в области органического синтеза, с учетом способов, схем реакций и примеров, представлен-

ных в данном документе. Соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или с помощью их вариантов, как понятно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, которые подходят к применяемым реагентам и материалам, и пригодны для выполняемого преобразования. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предлагаемым преобразованиям. Это иногда требует решения, заключающегося в изменении порядка стадий синтеза или выборе одной конкретной схемы процесса вместо другой, чтобы получить требуемое соединение данного изобретения.

Общие условия.

Масс-спектры были получены на системах ЖХ-МС с использованием методов электрораспылительной, химической ионизации и ионизации электронным ударом с помощью ряда приборов следующих конфигураций: SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD и Agilent 1200/G6110A, Agilent 1200 LC и Agilent 6110 MSD масс спектрометра $[M+H]^+$ относится к протонированным молекулярным ионам химического вещества.

Спектры хиральной ВЭЖХ были получены на системах сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (Agilent 1260 и Berger) с использованием Chiralpak AS-S & AD-S, Chiralcel OD-S и OJ-S.

Спектры ЯМР снимали на спектрометрах Bruker 400 МГц с использованием ICON-ЯМР с управляющей программой TopSpin. Спектры измеряли при 298 К, если не указано иное, со ссылкой на резонанс растворителя.

Оборудование.

Способы ЖХ-МС: использование SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD и Agilent 1200/G6110A, Agilent 1200 LC и Agilent 6110 MSD.

Способ 1. 5-95CD_R_220 и 254.

Колонка Kinetex EVO C18 2,1×30 мм, 5 мкм.

Температура колонки 40°C.

Элюенты А: 0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (об./об.), В: ацетонитрил.

Расход 1,5 мл/мин.

Градиент от 5 до 95% В за 0,8 мин, 0,4 мин 95% В, от 95 до 5% В за 0,01 мин, 0,29 мин 5% В.

Источник ионизации ESI.

Осушающий газ N_2 .

Расход осушающего газа 15 (л/мин).

DL напряжение 120 (В).

Напряжение постоянного тока Qaгау 20 (В).

Полярность МС положительная.

Режим МС сканирование.

Диапазон масс 100-1000.

Способ 2. 10-80CD_4MIN_220 и 254.

Колонка XBridge C18 2,1×50 мм, 5 мкм.

Температура колонки 40°C.

Элюенты А: 0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (об./об.), В: ацетонитрил.

Расход 0,8 мл/мин.

Градиент от 10 до 80% В за 3 мин, 0,5 мин 80% В, от 80 до 10% В за 0,01 мин, 0,49 мин 10% В.

Источник ионизации ESI.

Осушающий газ N_2 .

Расход осушающего газа 10 (л/мин).

Давление в распылителе 35 (psig).

Температура осушающего газа 350 (°C).

Капиллярное напряжение 2500 (В).

Полярность МС положительная.

Режим МС сканирование.

Диапазон масс 100-1000.

Способ 3. 5-95AB_R_220 и 254.

Колонка Chromolith Flash RP-18e 25×2 мм.

Температура колонки 50°C.

Элюэнты А: 0,0375% TFA в воде (об./об.), В: 0,01875% TFA в ацетонитриле (об./об.).

Расход 1,5 мл/мин.

Градиент 0,01 мин 5% В; от 5 до 95% В за 0,79 мин, 0,4 мин 95% В, от 95 до 5% В за 0,01 мин, 0,29 мин 5% В.

Источник ионизации ESI.

Осушающий газ N₂.
Расход осушающего газа 10 (л/мин).
Давление в распылителе 60 (psig).
Температура осушающего газа 350 (°C).
Капиллярное напряжение 3500 (В).
Полярность МС положительная.
Режим МС сканирование.
Диапазон масс 100-1000.
Способ 4. 5-95AB_4MIN_220 и 254.
Колонка Chromolith Flash RP-18e 25×2 мм.
Температура колонки 50°C.
Элюэнты А: 0,0375% TFA в воде (об./об.), В: 0,01875% TFA в ацетонитриле (об./об.).
Расход 0,8 мл/мин.
Градиент 0,01 мин 5% В; от 5 до 95% В за 2,99 мин, 0,5 мин 95% В, от 95 до 5% В за 0,01 мин, 0,49 мин 5% В.
Источник ионизации ESI.
Осушающий газ N₂.
Расход осушающего газа 11 (л/мин).
Давление в распылителе 60 (psig).
Температура осушающего газа 350 (°C).
Капиллярное напряжение 3500 (В).
Полярность МС Положительная.
Режим МС сканирование.
Диапазон масс 100-1000.
Способ 5. Использование WATERS Acquity UPLC PDA w ZQ2000 Sys (A-I), оборудованного WATERS Acquity HSS.
Колонка Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм.
Температура колонки 60°C.
Элюэнты А: 0,05% муравьиной кислоты в воде (об./об.), В: 0,04% муравьиной кислоты в ацетонитриле (об./об.).
Расход 1,0 мл/мин.
Градиент от 5 до 98% В за 1,4 мин.
Источник ионизации ESI.
Осушающий газ N₂.
Полярность МС положительная.
Режим МС сканирование.
Диапазон масс 100-1200.
Способ 6. 10-80CD_2MIN_220 и 254_POS.M.
Колонка XBridge C18 2,1×50 мм, 5 мкм.
Температура колонки 40°C.
Элюэнты А: 0,05% NH₃-H₂O в воде (об./об.), В: ацетонитрил.
Расход 1,2 мл/мин.
Градиент от 10 до 80% В за 1,2 мин, 0,4 мин 80% В, от 80 до 10% В за 0,01 мин, 0,39 мин 10% В.
Источник ионизации ESI.
Осушающий газ N₂.
Расход осушающего газа 10 (л/мин).
Давление в распылителе 35 (psig).
Температура осушающего газа 350 (°C).
Капиллярное напряжение 2500 (В).
Полярность МС положительная.
Режим МС сканирование.
Диапазон масс 100-1000.
Способ 7. Использование WATERS Acquity UPLC PDA w ZQ2000 Sys (A-I), оборудованного WATERS Acquity CSH.
Колонка Acquity CSH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм.
Температура колонки 60°C.
Элюэнты А: 0,05% муравьиной кислоты в воде (об./об.), В: 0,04% муравьиной кислоты в ацетонитриле (об./об.).
Расход 1,0 мл/мин.
Градиент от 5 до 98% В за 1,4 мин.
Источник ионизации ESI.

Осушающий газ N₂.

Полярность МС положительная.

Режим МС сканирование.

Диапазон масс 100-1200.

Сокращения:

AcOH - уксусная кислота,

Woc - трет-бутоксикарбонил,

Woc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат,

Bn - бензил,

d - дублет,

dd - дублет дублетов,

DCM - дихлорметан,

DIPEA - диизопропилэтиламин,

DMAP - 4-диметиламинопиридин,

TFA - трифторуксусная кислота,

DMF - N,N-диметилформамид,

DMP - периодинан Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3-(1H)-он),

DMSO - диметилсульфоксид,

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

EtOAc - этилацетат,

ч - час(часы),

НАТУ - 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ЖХ-МС - жидкостная хроматография и масс-спектрометрия,

MeOH - метанол,

MTBE - метил-трет-бутиловый эфир,

Ms - метансульфонил,

МС - масс-спектрометрия,

m - мультиплет,

мг - миллиграмм,

мин - минуты,

мл - миллилитр,

ммоль - миллимоль,

масса/заряд - соотношение массы и заряда,

ЯМР - ядерный магнитный резонанс,

м.д. - миллионная доля,

PE - петролейный эфир,

Rt - время удерживания,

s - синглет,

t - триплет,

TEA - триэтиламин,

TСХ - тонкослойная хроматография,

Ts (Tos) - п-тулуолсульфонил,

TFA - трифторуксусная кислота,

Tf₂O - ангидрид трифторметансульфокислоты,

THF - тетрагидрофуран,

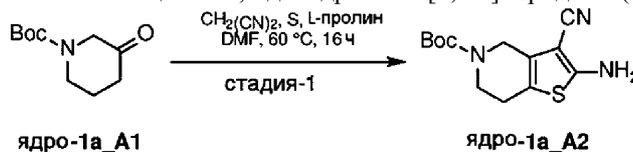
T₃P - 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид.

Получение промежуточных соединений.

Промежуточное ядро-1a_A:

2-амино-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидро-3-пиридин-3-карбонитрил.

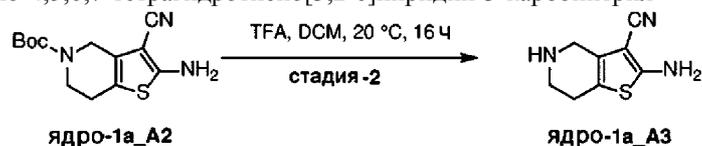
Стадия 1: трет-бутил-2-амино-3-циано-6,7-дигидро-3-пиридин-5(4H)-карбоксилат



В раствор трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата ядра-1a_A1 (30,00 г, 150 ммоль) и CH₂(CN)₂ (19,89 г, 300 ммоль) в DMF (300,0 мл) вносили серу (7,24 г, 225 ммоль) и Z-пролин (3,47 г, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (1000 мл), а затем соляным раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентриро-

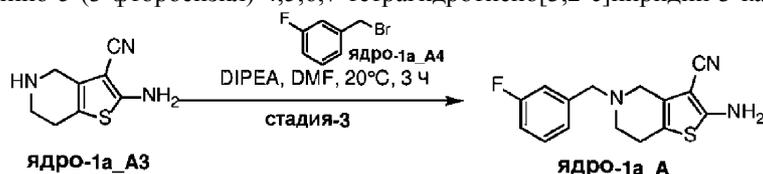
вали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали, используя EtOAc (50 мл), получая трет-бутил-2-амино-3-циано-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат ядра-1a_A2 (20,50 г, выход 49%); ЖХ-МС Rt 0,92; МС мсса/заряд $[M+H]^+$ 223,9; способ 1.

Стадия 2: 2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил



К раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата ядра-1a_A2 (5,00 г, 17,90 ммоль) в DCM (45,0 мл) добавляли TFA (5,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали, используя DCM (50 мл×2). Водный слой подкисляли насыщ. водным Na₂CO₃ до pH 8-9 и экстрагировали, используя DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1a_A3 (3,20 г, выход 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС Rt 0,43 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$ 179,9; способ 1.

Стадия 3: 2-амино-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

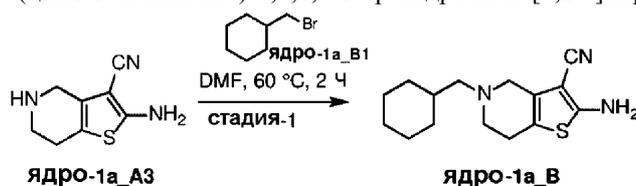


К перемешиваемому раствору 2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1a_A3 (2,50 г, 13,95 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензола ядра-1a_A4 (2,64 г, 13,95 ммоль) в DMF (20,0 мл) добавляли DIPEA (3,61 г, 27,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (50 мл×2). Органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя PE/EtOAc от 20/1 до 5/1, получая 2-амино-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_A (1,10 г, выход 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,95-6,82 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,38 (t, J=1,8 Гц, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H); LC-MS Rt 1,40 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 288,1; способ 1.

Промежуточное ядро-1a_B:

2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: 2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

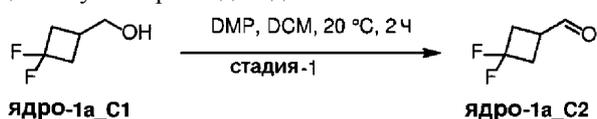


К раствору 2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1a_A3 (7,0 г, 39,5 ммоль) в DMF (70 мл) добавляли (бромметил)циклогексан ядро-1a_B1 (4,2 г, 23,7 ммоль) и DIPEA (10,1 г, 79 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (350 мл), и водный слой экстрагировали, используя EtOAc (350 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (9-33% EtOAc в PE) с получением 2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-2a_B (2,1 г, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,03 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H), 1,80-1,46 (m, 6H), 1,32-1,06 (m, 3H), 0,95-0,78 (m, 2H); LC-MS Rt 1,03 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 276,0; способ 1.

Промежуточное ядро-1a_C:

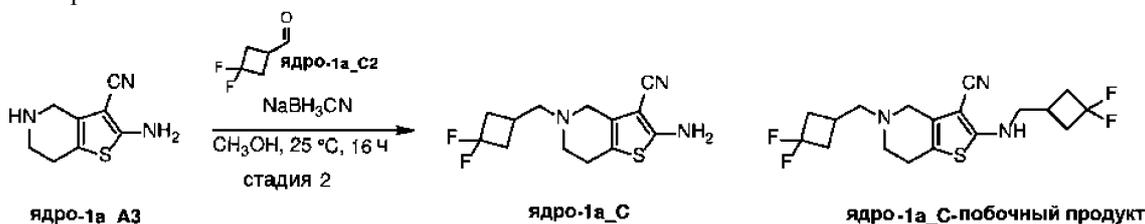
2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: 3,3-дифторциклобутанкарбальдегид



К раствору (3,3-дифторциклобутил)метанолядра-1a_C1 (0,477 г, 3,9 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли DMP (1,98 г, 4,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

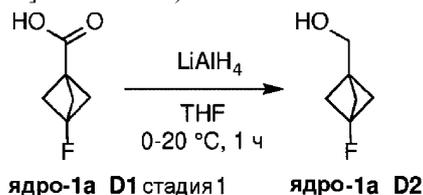


Смесь 3,3-дифторциклобутанкарбальдегида ядра-1a_C2 (3,9 ммоль, неочищенный), 2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1a_A3 (1,1 г, 6,5 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Через 4 ч в смесь добавляли, используя NaBH₃CN (0,5 г, 7,8 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали до твердого состояния и разбавляли, используя H₂O (50 мл) и EtOAc (100 мл), органический слой концентрировали до твердого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой, получая 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_C (0,4 г, выход 35%) в виде красного масла, и побочный продукт - 5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_C-побочный продукт (0,2 г, выход 11,5%). LC-MS Rt 0,89 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 284,0; способ 1.

Промежуточное ядро-1a_D:

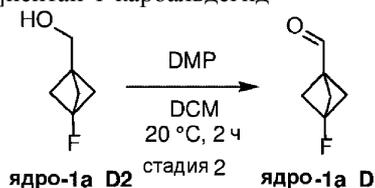
3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид.

Стадия 1: (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол



В раствор 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты ядра-1a_D1 (40 мг, 0,3 ммоль) в THF (1 мл) вносили LiAlH₄ (17 мг, 0,45 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем нагревали до 20°C и перемешивали еще 50 мин. ТСХ показала, что исходный материал израсходован и образовалось новое пятно. Реакционную смесь гасили, используя MeOH (1 мл). Суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали, получая требуемый продукт ядро-1a_D2 (45 мг, неочищенный). Неочищенный продукт ядро-1a_D2 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ТСХ Rf 0,40 (33% EtOAc в PE).

Стадия 2: 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид

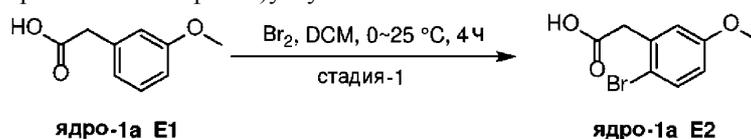


К раствору (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метаноля ядра-1a_D2 (35 мг, 0,3 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMP (191 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, удаляя основную часть растворителя. Полученный раствор сразу использовали на следующей стадии. ТСХ Rf 0,70 (33% EtOAc в PE).

Промежуточное ядро-2a_E:

2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)уксусная кислота.

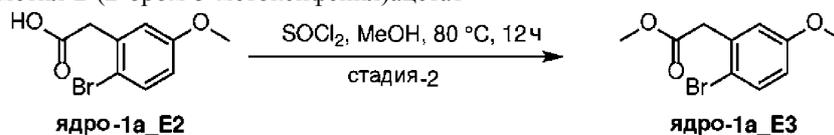
Стадия 1: 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусная кислота



К раствору 2-(3-метоксифенил)уксусной кислоты ядра-1a_E1 (7,0 г, 42,12 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли Br₂ (8,08 г, 50,55 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 4 ч. ТСХ (DCM:MeOH (10:1), Rf 0,30) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли, используя DCM (200 mL), и промывали водным Na₂SO₃ (100 mL). Органический слой промывали

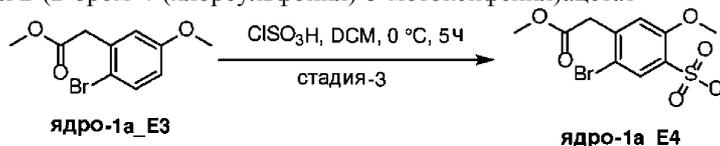
вали соляным раствором и концентрировали, получая ядро-1a_E2 (9,0 г, выход 87,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=3,0, 8,8$ Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Стадия 2: метил-2-(2-бром-5-метоксифенил)ацетат



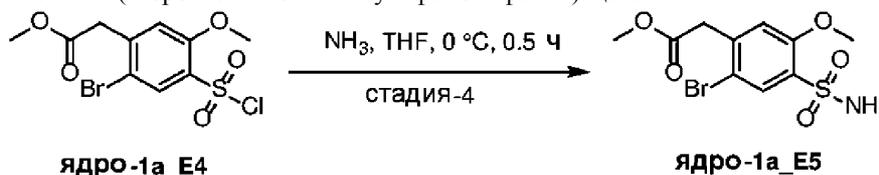
В раствор 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусной кислоты ядра-1a_E2 (9,0 г, 36,72 ммоль) в MeOH (50 мл) вносили SOCl_2 (26,2 г, 220,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали соляным раствором и концентрировали, получая неочищенный продукт ядро-1a_E3. (8,0 г, выход 84,0%). Остаток сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Метил 2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-метоксифенил)ацетат



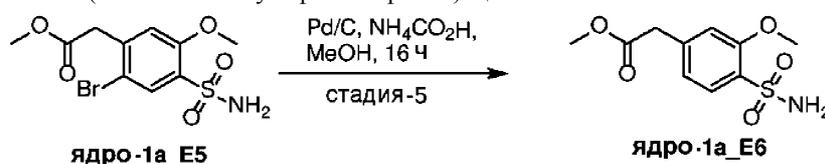
К перемешиваемому раствору метил-2-((5-метокси-2-метилфенил)(2-оксопропил)амино)ацетата ядра-1a_E3 (3,00 г, 11,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли ClSO_3H (8,11 г, 69,6 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (160 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), затем соляным раствором (200 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая метил-2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-метоксифенил)ацетат ядро-1a_E4 (3,06 г, выход 72,3%), который сразу использовали на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Стадия 4: метил-2-(2-бром-5-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат



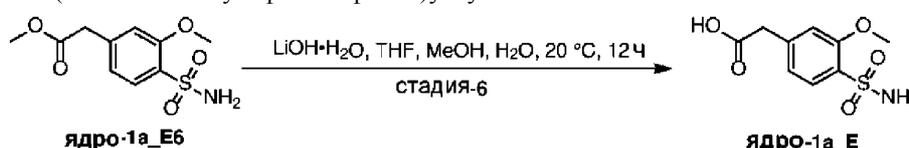
NH_3 (газ) барботировали через раствор метил 2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-метоксифенил)ацетата ядра-1a_E4 (3,00 г, 8,4 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и осадок на фильтре промывали, используя EtOAc (10 мл), сушили в вакууме, получая метил 2-(2-бром-5-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат ядро-1a_E5 (1,60 г, выход 55,9%), который сразу использовался на следующей стадии. LC-MS Rt 0,76 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,9; способ 1.

Стадия 5: метил-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат



В раствор метил-2-(2-бром-5-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетата ядра-1a_E5 (1,57 г, 4,6 ммоль) в MeOH (30,0 мл) вносили сухой Pd/C (0,15 г). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували, используя H_2 . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 psi) при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и осадок на фильтре промывали 30,0 мл MeOH. Фильтрат высушивали в вакууме, получая метил-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат ядро-1a_E6 (1,10 г, выход 92,2%), который сразу использовали на следующей стадии. ТСХ, DCM: MeOH (10:1), Rf 0,3; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,96-6,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Стадия 6: 2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)уксусная кислота



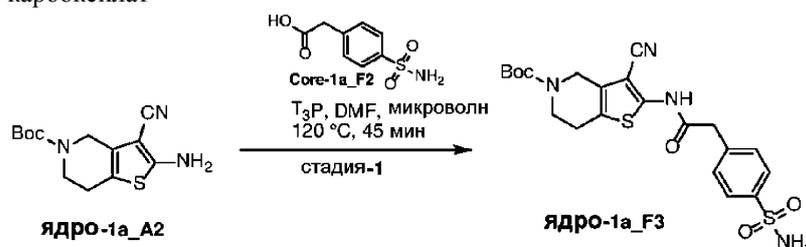
В раствор метил-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат ядра-1a_E6 (1,07 г, 4,13 ммоль) в MeOH

(5 мл), THF (10,0 мл) и воде (1,4 мл) вносили NaOH (0,50 г, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли 2н. HCl до pH 3-4 и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (NH₃·H₂O), получая 2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)уксусную кислоту ядро-1a_E1 (0,22 г, выход 21,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 7,67-7,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,96-6,93 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (s, 2H); LC-MS Rt 0,57 мин; MS масса/заряд [M+Na]⁺ 268,0.

Промежуточное ядро-1a_F:

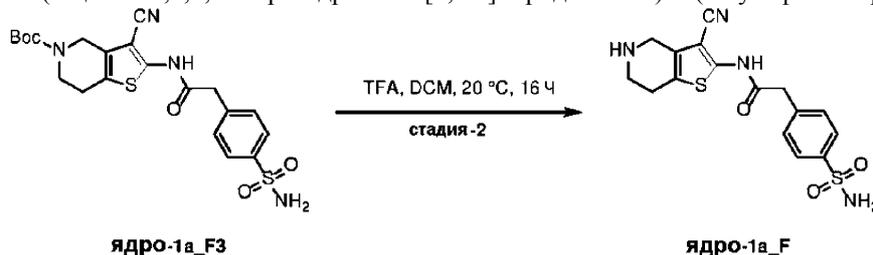
N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид.

Стадия 1: трет-бутил-3-циано-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетидамо)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата ядра-1a_A2 (0,50 г, 1,79 ммоль) и 2-(4-сульфамойлфенил)уксусной кислоты ядра-1a_F3 (0,58 г, 2,68 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли DIPEA (0,46 г, 3,58 ммоль) и T₃P (50% в EtOAc, 2,28 г, 3,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), а затем соляным раствором (50 мл×4), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (5-33% EtOAc в PE), получая трет-бутил-3-циано-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетидамо)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат ядро-1a_F3 (0,53 г, выход 62%). LC-MS Rt 0,84 мин; MS масса/заряд [M+H-100]⁺ 376,9; способ 1.

Стадия 2: N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид

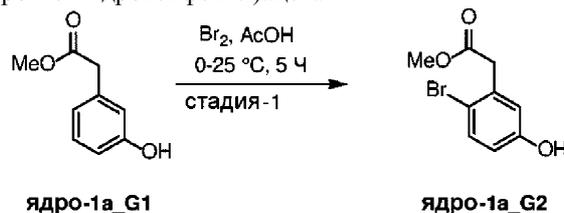


К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-циано-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетидамо)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата ядра-1a_F3 (0,53 г, 1,11 ммоль) в сухом DCM (4,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали, используя DCM (50 мл×2). Водный слой подкисляли насыщ. водным Na₂CO₃ до pH 8-9 и экстрагировали, используя DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид ядро-1a_F (0,31 г, выход 76%). Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии.

Промежуточное ядро-1a_G:

2-(3-этоксифенил)уксусная кислота.

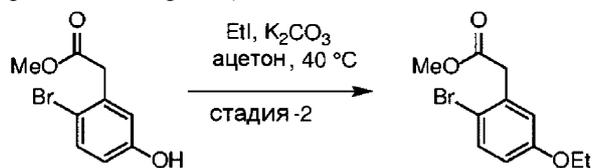
Стадия 1: метил-2-(2-бром-5-гидроксифенил)ацетат



Раствор метил-2-(3-гидроксифенил)ацетата ядра-1a_G1 (20,0 г, 0,12 моль) в AcOH (150 мл) охлаждали до температуры 0°C. Затем по каплям добавляли смесь Br₂ в AcOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом. Добавляли H₂O (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органическую фазу отделяли, а водную дополнительно экстрагировали, используя

EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая метил-2-(2-бром-5-гидроксифенил)ацетат ядро-1a_G2 (23,0 г, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS Rt 0,70 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,9; способ 1.

Стадия 2: метил-2-(2-бром-5-этоксифенил)ацетат

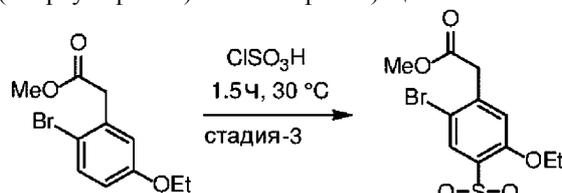


ядро-1a_G2

ядро-1a_G3

В раствор метил-2-(2-бром-5-гидроксифенил)ацетата ядро-1a_G2 (4,0 г, 16,32 ммоль) в ацетоне (50 мл) вносили K_2CO_3 (2,7 г, 19,59 ммоль) и EtI (3,1 г, 19,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2% EtOAc в PE), получая метил-2-(2-бром-5-этоксифенил)ацетат ядро-1a_G3 (4,0 г, выход 89,7%).

Стадия 3: 2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-этоксифенил)ацетат

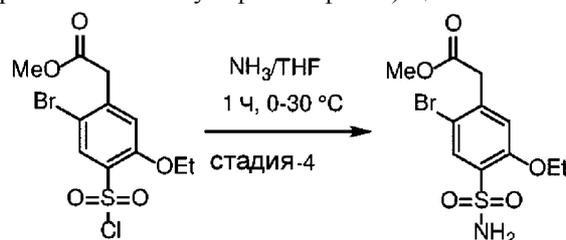


ядро-1a_G3

ядро-1a_G4

К ClSO_3H (30 мл) добавляли метил-2-(2-бром-5-этоксифенил)ацетат ядро-1a_G3 (4,0 г, 14,62 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали, используя DCM (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (80 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая метил-2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-этоксифенил)ацетат ядро-1a_G4 (3,0 г, выход 55,1%). Остаток сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 4: метил-2-(2-бром-5-этокси-4-сульфамоилфенил)ацетат

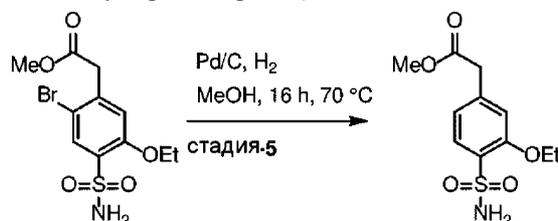


ядро-1a_G4

ядро-1a_G5

Ядро-1a_G5 получали способом, аналогичным способу получения ядро-1a_E5 (1,1 г, выход 38,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,20 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,95 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,6; способ 3.

Стадия 5: метил-2-(3-этокси-4-сульфамоилфенил)ацетат

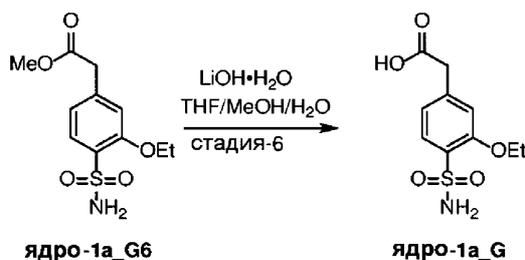


ядро-1a_G5

ядро-1a_G6

Ядро-1a_G6 получали способом, аналогичным способу получения ядро-1a_E6 (700,0 мг, выход 90,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,02-6,90 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 1,52 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,67 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295,6; способ 3.

Стадия 6: метил-2-(3-этокси-4-сульфамоилфенил)ацетат

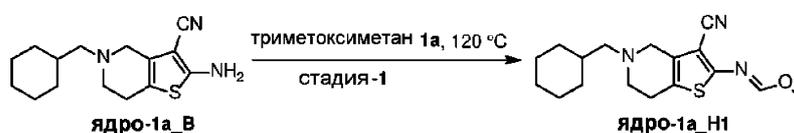


Ядро-1a_G получали способом, аналогичным способу получения ядра-1a_E (350,0 мг, выход 40,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,20 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,38 (t, J=7,0 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,64 мин; MS масса/заряд [M+Na]⁺ 282,0; способ 3.

Промежуточное ядро-1a_H:

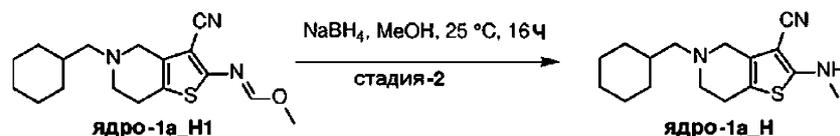
5-(циклогексилметил)-2-(метиламино)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: (E)-метил-N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)формимидат



В колбу вносили 2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_B (100 мг, 0,36 ммоль) в триметоксиметане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Остаточный триметоксиметан удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт ядро-1a_H1 (115,0 мг) сразу использовали на следующей стадии. LC-MS Rt 1,17 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 282,0; способ 1.

Стадия 2: 5-(циклогексилметил)-2-(метиламино)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

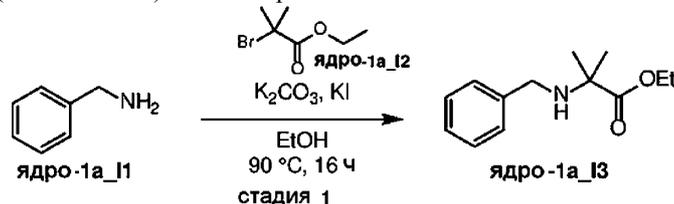


В раствор (E)-метил-N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)формимидата ядра-1a_H1 (115,0 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (1,5 мл) вносили NaBH₄ (16 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (10 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(циклогексилметил)-2-(метиламино)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_H (60,0 мг, выход 57,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS Rt 1,13 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 290,0; способ 1.

Промежуточное ядро-1a_I:

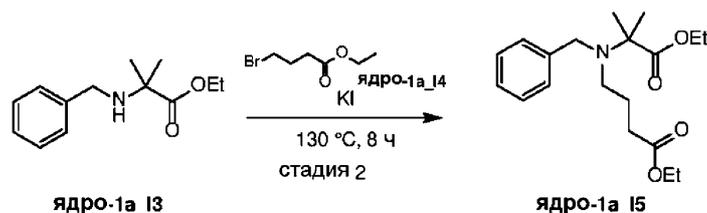
2-амино-5-бензил-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил С-05469-082-Р1.

Стадия 1: этил-2-(бензиламино)-2-метилпропаноат



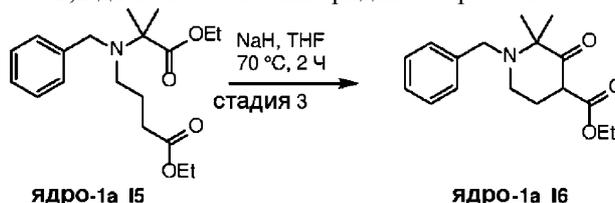
Смесь фенилметанамина ядра-1a_I1 (6,6 г, 61,4 ммоль), этил 2-бром-2-метилпропаноата ядра-1a_I2 (10 г, 51,2 ммоль), K₂CO₃ (8,5 г, 61,4 ммоль) и KI (100 мг, 0,6 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (10% EtOAc в PE), получая ядро-1a_I3 (1,9 г, выход 17%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: этил-4-(бензил(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)бутаноат



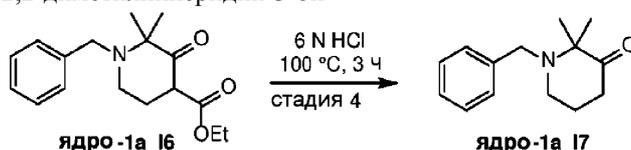
Смесь этил 2-(бензиламино)-2-метилпропаноата ядра-1a_13 (1,9 г, 8,6 ммоль), этил-4-бромбутаноата ядра-1a_14 (1,9 г, 9,5 ммоль) и KI (71 мг, 0,43 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 8 ч. Реакционную смесь растворяли в воде (30 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (15 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 5 до 6% EtOAc в PE), получая этил-4-(бензил(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)бутаноат ядро-1a_15 (700 мг, выход 24%) в виде желтого масла.

Стадия 3: этил-1-бензил-2,2-диметил-3-оксопиперидин-4-карбоксилат



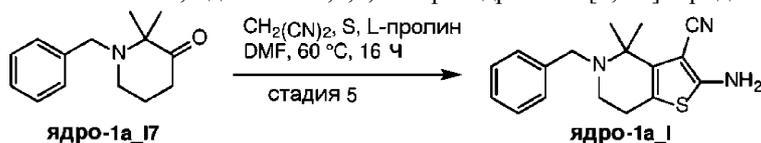
В раствор этил-4-(бензил(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)бутаноата ядра-1a_15 (700 мг, 2,1 ммоль) в THF (30 мл) вносили NaH (168 мг, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в насыщ. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (20 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая этил-1-бензил-2,2-диметил-3-оксопиперидин-4-карбоксилат ядро-1a_16 (550 мг, выход 90%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-3-он



Смесь этил-1-бензил-2,2-диметил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата ядра-1a_16 (550 мг, 1,9 ммоль) в 6 н. HCl (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до 20°C и доводили pH до 7-7,5 с помощью твердого NaHCO₃. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (20 мл×2). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (9% EtOAc в PE), получая 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-3-он ядро-1a_17 (390 мг, выход 94%) в виде желтого масла.

Стадия 5: 2-амино-5-бензил-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

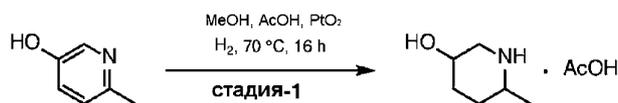


В раствор 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-3-она ядра-1a_17 (150 мг, 0,69 ммоль) и CH₂(CN)₂ (50 мг, 0,76 ммоль) в DMF (1 мл) вносили серу (37 мг, 1,14 ммоль) и L-пролин (8 мг, 0,07 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин с последующим нагреванием при 60°C в течение 15,5 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (10 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (33% EtOAc в PE), получая 2-амино-5-бензил-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_1 (70 мг, выход 33%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,17 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,62 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,37 (t, J=5,4 Гц, 2H), 1,48 (s, 6H); LC-MS Rt 0,54 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 298,0; способ 1.

Промежуточное ядро-1b_A:

трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат.

Стадия 1: 6-метилпиперидин-3-ол-ацетат

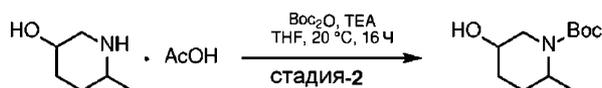


ядро-1b_A1

ядро-1b_A2

В раствор 6-метилпиридин-3-ола ядра-1b_A1 (5,00 г, 45,8 ммоль) в MeOH (50,0 мл) и AcOH (50,0 мл) вносили PtO₂ (0,50 г). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере H₂ (50 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт 6-метилпиперидин-3-ола ацетат ядро-1b_A2 (6,78 г, неочищенный) сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат

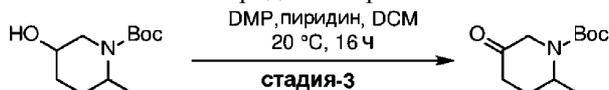


ядро-1b_A2

ядро-1b_A3

К раствору 6-метилпиперидин-3-ола ацетата ядра-1b_A2 (6,00 г, 34,2 ммоль) в THF (50,0 мл) добавляли TEA (10,38 г, 102,6 ммоль), Boc₂O (11,20 г, 51,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (9-33% EtOAc в PE), получая трет-бутил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат ядро-1b_A3 (3,82 г, выход 52%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆) δ 4,92-4,49 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06-1,03 (dd, J=6,9, 2,6 Гц, 3H).

Стадия 3: трет-бутил-2-метил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат

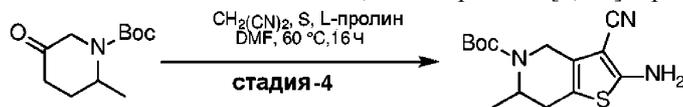


ядро-1b_A3

ядро-1b_A4

К раствору трет-бутил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата ядра-1b_A3 (3,00 г, 13,9 ммоль) в DCM (100,0 мл) добавляли пиридин (3,31 г, 41,8 ммоль), DMP (17,73 г, 41,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор тиосульфата натрия (50 мл) и экстрагировали, используя DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), а затем соляным раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc от 10/1, получая трет-бутил-2-метил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат ядро-1b_A4 (2,05 г, выход 69%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,55-4,30 (m, 2H), 3,61-3,56 (d, J=18,8 Гц, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 9H), 1,25-1,23 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Стадия 4: трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириндин-5(4H)-карбоксилат



ядро-1b_A4

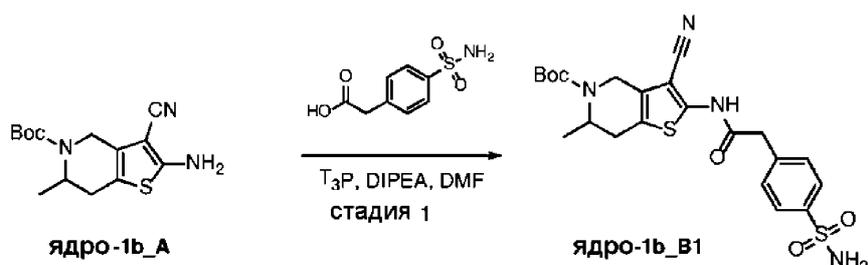
ядро-1b_A

В раствор трет-бутил-2-метил-5-оксопиперидин-1-карбоксилата ядра-1b_A4 (1,50 г, 7,03 ммоль) и CH₂(CN)₂ (1,39 г, 21,09 ммоль) в DMF (15,0 мл) вносили серу (0,67 г, 21,09 ммоль) и L-пролин (80,6 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), а затем соляным раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основание), получая трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириндин-5(4H)-карбоксилат ядро-1b_A (0,86 г, выход 42%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,71 (s, 4H), 3,91-3,80 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,07 (d, J=7,0 Гц, 3H); LC-MS Rt 1,37 мин, MS масса/заряд [M+Na]⁺ 316,1; способ 2.

Промежуточное ядро-1b_V:

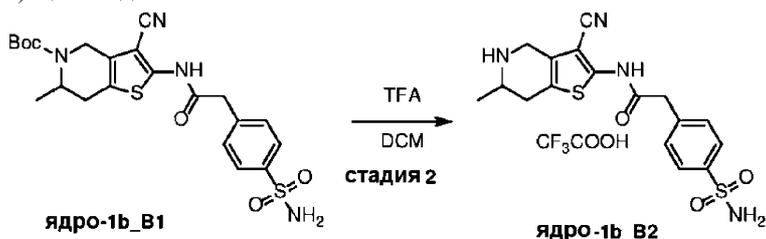
N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пириндин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид.

Стадия 1: трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетида)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириндин-5(4H)-карбоксилат



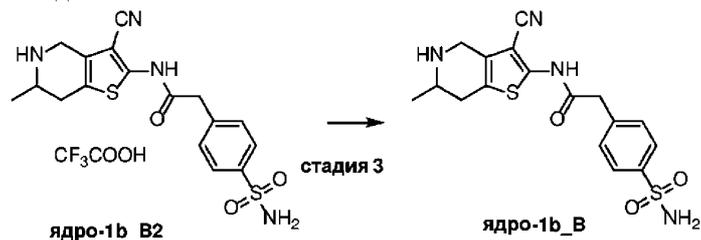
К раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата ядра-1b_A (500 мг, 1,71 ммоль) и 2-(4-сульфамойлфенил)уксусной кислоты (477 мг, 2,22 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (441 мг, 3,36 ммоль) и T₃P (1,63 мг, 2,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (150 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (150 мл×3). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc=20:1-3:1), получая трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетида)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат ядро-1b_B1 (1,28 г, выход 48%) в виде твердого вещества желтого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 4,62 (d, J=17,1 Гц, 2H), 4,09 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,01-3,90 (m, 3H), 2,92-2,77 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,03 (d, J=6,7 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,89 мин, MS масса/заряд [M+H-100]⁺ 391,0; способ 1.

Стадия 2: 2,2,2-трифторацетат N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетида



К раствору трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетида)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата ядра-1b_B1 (680 мг, 1,43 ммоль) в DCM (7,2 мл) добавляли TFA (0,8 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетида 2,2,2-трифторацетат ядро-1b_B2 (563 мг, неочищенный) в виде твердого вещества темно-красного цвета, и неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3: N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид

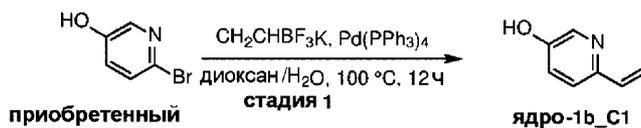


В раствор N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетида 2,2,2-трифторацетата ядра-1b_B2 (560 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (3 мл) вносили ионообменную смолу Amberlyst® A-21 (2 г), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении, получая N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид ядро-1b_B (220 мг, 0,56 ммоль) в виде твердого вещества красного цвета; LC-MS Rt 0,68 мин, MS масса/заряд [M+Na]⁺ 413,0; способ 3.

Промежуточное ядро-1b_C:

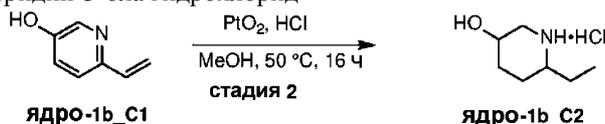
трет-бутил-2-амино-3-циано-6-этил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат

Стадия 1: 6-винилпиридин-3-ол



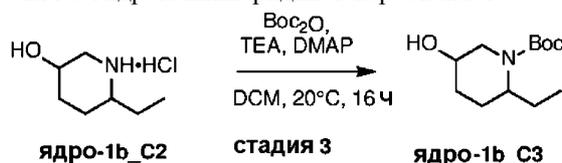
Суспензию 6-бромпиридин-3-ола (20,0 г, 114,94 ммоль), винилтрифторбората калия (23,1 г, 174,41 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (2,7 г, 2,30 ммоль) и K₂CO₃ (31,8 г, 229,88 ммоль) в диоксане/Н₂О (100/100 мл) перемешивали при 100°С в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5-6 с помощью 1н. HCl, экстрагировали, используя EtOAc (200 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc=20:1-5:1), получая 6-винилпиридин-3-ол ядро-1b_C1 (10,0 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=17,6, 11,2 Гц, 1H), 5,90 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,66-5,47 (m, 1H), 5,34 (d, J= 11,2 Гц, 1H).

Стадия 2: 6-этилпиперидин-3-ола гидрохлорид



В раствор 6-винилпиридин-3-ола ядра-1b_C1 (2,5 г, 20,64 ммоль) в MeOH (25 мл) вносили HCl (1,7 мл, 20,64 ммоль) и PtO₂ (250,0 мг). В смесь загружали H₂ до избыточного давления 50 psi и перемешивали при 50°С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая гидрохлорид 6-этилпиперидин-3-ола ядро-1b_C2 (2,5 г, неочищенный), который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3: трет-бутил-2-этил-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



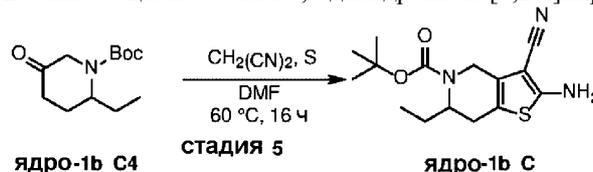
К суспензии гидрохлорида 6-этилпиперидин-3-ола ядра-1b_C2 (5,5 г, 33,20 ммоль), TEA (10,1 г, 99,60 ммоль) и DMAP (405,6 мг, 3,32 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли Boc₂O (21,7 г, 99,60 ммоль). Смесь перемешивали при 20°С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл), промывали водой (50 мл×3), соляным раствором (50 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc=10:1-2:1), получая трет-бутил-2-этил-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат ядро-1b_C3 (1,0 г, чистота 70%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: трет-бутил-2-этил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат



К суспензии трет-бутил-2-этил-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата ядра-1b_C3 (1,0 г, 4,36 ммоль), пиридина (1,0 г, 13,08 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли с DMP (5,5 г, 13,08 ммоль). Смесь перемешивали при 20°С в течение 5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным Na₂S₂O₃ (50 мл) и смесь экстрагировали, используя DCM (100 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=10:1-5:1), получая С трет-бутил-2-этил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат ядро-1b_C4 (460,0 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали на следующем этапе.

Стадия 5: трет-бутил-2-амино-3-циано-6-этил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



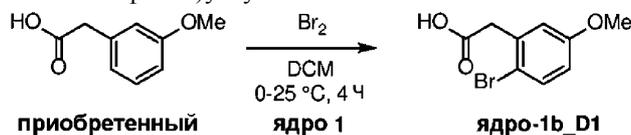
Раствор трет-бутил-2-этил-5-оксопиперидин-1-карбоксилата (460,0 мг, 2,02 ммоль) ядра-1b_C4, S (97,3 мг, 3,04 ммоль), CH₂(CN)₂ (147,1 мг, 2,23 ммоль) и L-пролина (23,0 мг, 0,20 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE:EtOAc=2:1), получая трет-бутил-2-амино-3-циано-6-этил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат ядро-1b_C (90,0 мг, выход 14%) в виде твердого веществ-

ва желтого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,65-4,47 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 2,80 (dd, $J=2,4, 13,2$ Гц, 1H), 2,43 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,47-1,41 (m, 1H), 0,91 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); LC-MS Rt 1,45 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 330,0; способ 2.

Промежуточное ядро-1b_D:

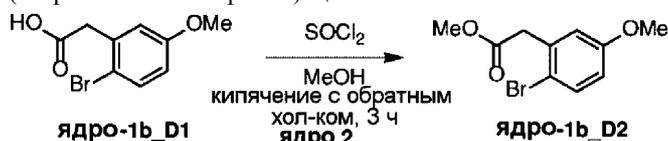
трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамидо)-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат.

Стадия 1: 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусная кислота



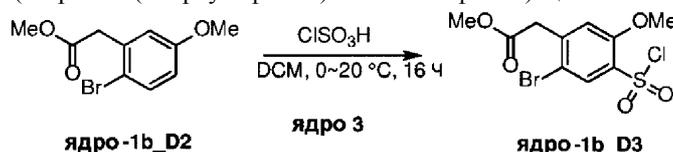
В раствор 2-(3-метоксифенил)уксусной кислоты (3,0 г, 18,05 ммоль) в DCM (30 мл) вносили Br_2 (4,3 г, 27,08 ммоль) при 0°C . После этой операции реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя DCM (100 мл), промывали насыщенным Na_2SO_3 (30 мл \times 3) и соляным раствором (30 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусную кислоту ядро-1b_D1 (4,2 г), которую сразу использовали на следующей стадии; LC-MS Rt 0,64 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,9; способ 3.

Стадия 2: метил-2-(2-бром-5-метоксифенил)ацетат



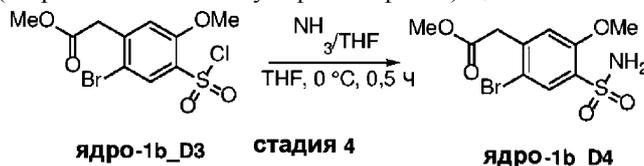
К раствору 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусной кислоты ядра-1b_D1 (4,2 г, 17,14 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли SOCl_2 (12,2 г, 102,83 ммоль) при 0°C . По завершении этой операции реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли, используя EtOAc (100 мл), промывали соляным раствором (30 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, получая 4,5 г неочищенного продукта, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3: метил-2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-метоксифенил)ацетат



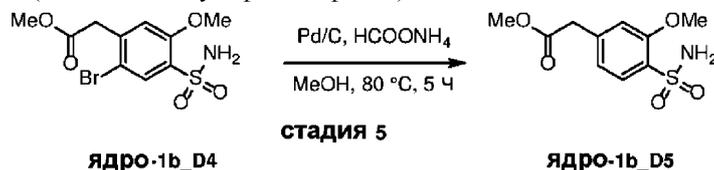
Метил 2-(2-бром-5-метоксифенил)ацетат ядро-1b_D2 (7,0 г, 27,02 ммоль) добавляли к ClSO_3H (20 мл) при 0°C . По завершении этой операции реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, получая неочищенный продукт (6,0 г), который сразу использовали на следующей стадии; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Стадия 4: метил-2-(2-бром-5-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат



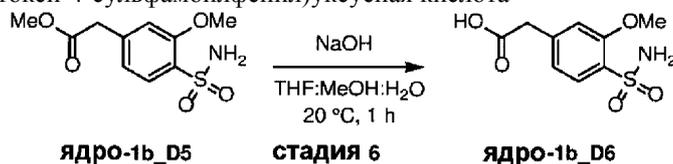
NH_3 барботировали в растворе метил-2-(2-бром-4-(хлорсульфонил)-5-метоксифенил)ацетата ядра-1b_D3 (6,0 г, 16,78 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, осадок на фильтре промывали 20 мл THF и сушили в вакууме. Неочищенный продукт промывали смесью PE:EtOAc=3:1 (200 мл), получая метил 2-(2-бром-5-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат ядро-1b_D4 (2,6 г, выход 46%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС Rt 0,78 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361,9; способ 1.

Стадия 5: метил-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетат



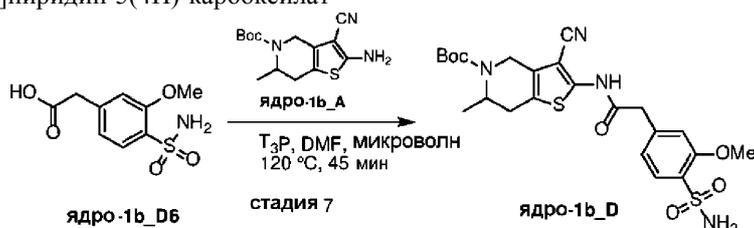
В раствор метил-2-(2-бром-5-метокси-4-сульфамилфенил)ацетата ядра-1b_D4 (2,6 г, 7,69 ммоль), HCOONH_4 (533,3 мг, 8,46 ммоль) в MeOH (30 мл) вносили Pd/C (300,0 мг). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, осадок на фильтре промывали 20 мл MeOH и сушили в вакууме. Неочищенный продукт промывали смесью $\text{PE}:\text{EtOAc}=3:1$ (20 мл), получая метил-2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)ацетат ядра-1b_D5 (1,8 г, выход 46%) в виде твердого вещества желтого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, $J=1,6$, 8,0 Гц, 1H), 7,19-6,89 (m, 4H), 3,88 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (d, $J=2,4$ Гц, 3H).

Стадия 6: 2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)уксусная кислота



В раствор метил-2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)ацетата ядра-1b_D5 (1,3 г, 5,01 ммоль) в $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (18/9/9 мл) вносили NaOH (401,1 мг, 10,03 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, чтобы удалить THF и MeOH , а затем подкисляли с помощью бн. HCl до pH 1, экстрагировали, используя EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток промывали, используя DCM (20 мл \times 3), получая 2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)уксусную кислоту ядра-1b_D6 (1,1 г, выход 89%) в виде твердого вещества белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 2H); LC-MS Rt 0,46 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,0.

Стадия 7: трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)ацетамидо)-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

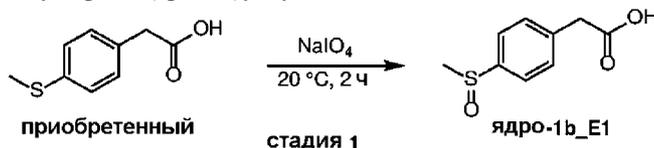


Раствор 2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)уксусной кислоты ядра-1b_D6 (250,0 мг, 1,02 ммоль), трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата ядра-1b_A (598,2 мг, 2,04 ммоль), T_3P (486,8 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (395,5 мг, 3,06 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли 50 мл EtOAc , промывали водой (10 мл \times 3) и соляным раствором (10 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой ($\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$), получая трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)ацетамидо)-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат ядра-1b_D (152,0 мг, выход 29%) в виде твердого вещества белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,97 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=17,2$ Гц, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,89 (s, 5H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,03 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,87 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ 421,1; способ 1.

Промежуточное ядро-1b_E:

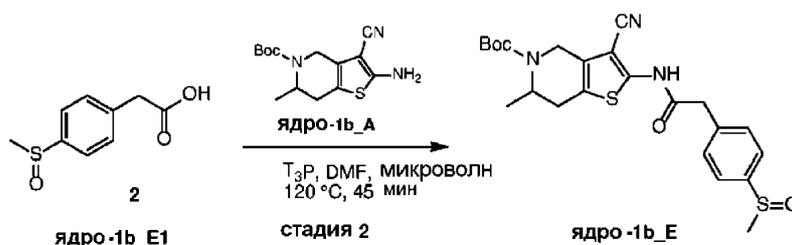
трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-(метилсульфинил)фенил)ацетамидо)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат.

Стадия 1: 2-(4-(метилсульфинил)фенил)уксусная кислота



В раствор 2-(4-(метилтио)фенил)уксусной кислоты (1,0 г, 5,49 ммоль) в MeOH (10 мл) вносили NaIO_4 (1,3 г, 6,04 ммоль) в H_2O (10 мл) при температуре 0°C . По завершении этой операции смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, концентрировали, получая 2-(4-(метилсульфинил)фенил)уксусную кислоту ядра-1b_E1 (0,9 г, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета, которое сразу использовали на следующей стадии; LC-MS Rt 0,204 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199,0; способ 3.

Стадия 2: трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-(метилсульфинил)фенил)ацетамидо)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

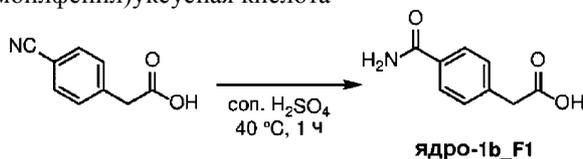


Раствор трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата ядра-1b_A (100,0 мг, 0,17 ммоль), 2-(4-(метилсульфинил фенил)уксусной кислоты ядра-1b_E1 (67,6 мг, 0,34 ммоль), T₃P (81,1 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (65,9 мг, 0,51 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл EtOAc, промывали водой (10 мл×3) и соляным раствором (10 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой (NH₃·H₂O), получая трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-(метилсульфинил)фенил)ацетидами)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат ядро-1b_E (47 мг, выход 29%) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,61 (d, J=17,6 Гц, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,91 мин, MS масса/заряд [M+H-100]⁺ 374,0; способ 1.

Промежуточное ядро-1b_F:

4-(2-((3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид.

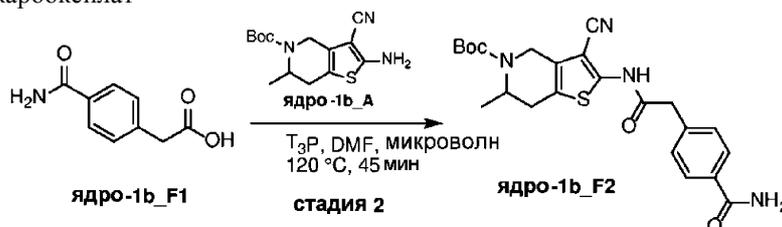
Стадия 1: 2-(4-карбамоилфенил)уксусная кислота



стадия 1

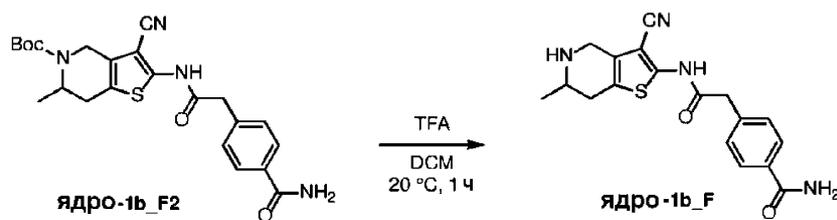
2-(4-цианофенил)уксусную кислоту (400 мг, 2,5 ммоль) добавляли к концентрированной H₂SO₄ (4 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, а затем выливали в воду (8 мл). Суспензию отфильтровывали, и осадок на фильтре собирали, получая 2-(4-карбамоилфенил)уксусную кислоту ядро-1b_F1 (300 мг, выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆) δ 7,81 (d, J=8 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(4-карбамоилфенил)ацетидами)-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



2-Амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат ядро-1b_A (394 мг, 1,34 ммоль), 2-(4-карбамоилфенил)уксусной кислоты ядро-1b_F1 (200 мг, 1,12 ммоль), раствор T₃P в EtOAc (1,43 г, 2,24 ммоль, вес./вес.=50%) и DIPEA (290 мг, 2,24 ммоль) перемешивали при 120° С в течение 45 мин в условиях микроволнового облучения. ЖХ-МС показали, что желаемая масса обнаружена. Раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (20 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (9% MeOH в DCM), получая трет-бутил-2-(2-(4-карбамоилфенил)ацетидами)-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат ядро-1b_F2 (66 мг, выход 13%) в виде твердого вещества желтого цвета; LC-MS Rt 0,85 мин, MS масса/заряд [M+H-100]⁺ 355,0; способ 3.

Стадия 3: 4-(2-((3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид



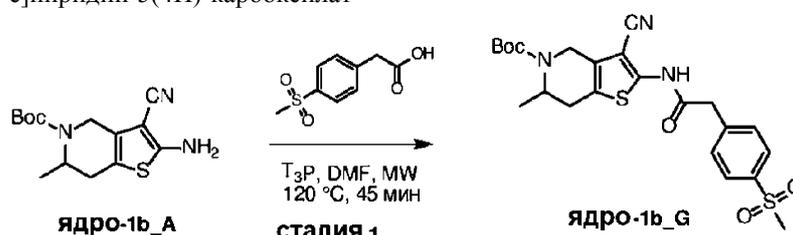
стадия 3

К раствору трет-бутил-2-(2-(4-карбамоилфенил)ацетиламино)-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата ядра-1b_F2 (100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ЖХ-МС Rt 1,26 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 355,0; способ 5.

Промежуточное ядро-1b_G:

трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетиламино)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат.

Стадия 1: трет-бутил-3-циано-6-метил-2-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетиламино)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



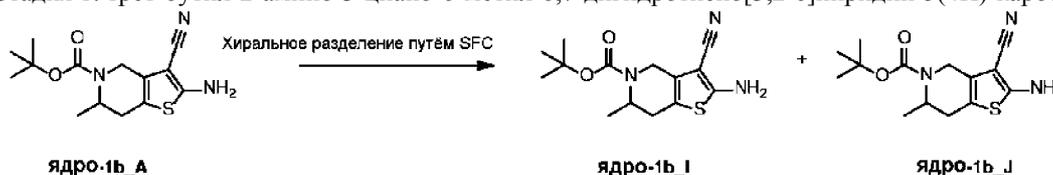
стадия 1

К раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (1 г, 3,41 ммоль) ядра-1b_A и 2-(4-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (1,1 г, 5,11 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (879,3 мг, 6,82 ммоль) и T₃P (3,21 г, 5,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 50 мин. Реакционную смесь выливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (50 мл×3), затем органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией (PE:EtOAc=10:1-1:1), получая требуемый продукт (612 мг, выход 37%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,48 (d, J=16 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,92 мин, MS масса/заряд $[M+H-100]^+$ 390,1; способ 1.

Промежуточные ядро-1b_I и ядро-1b_J:

трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (энантиомеры).

Стадия 1: трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



ядро-1b_A

ядро-1b_I

ядро-1b_J

Энантиомер трет-бутил-2-амино-3-циано-6-метил-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата ядра-1b_A (500 мг) обрабатывали, используя хиральную SFC, получая ядро-1b_I (131 мг, 96% ee) и ядро-1b_J (156 мг, 98% ee).

Разделительная колонка для хиральной SFC: OJ-3 100×4,6 мм ВД, 3 мкм; подвижная фаза: А - CO₂, В - MeOH (0,05% DEA); Изократический: от 5% до 40% фазы В; Суммарный расход: 3 мл/мин; Обратное давление: 100 бар; УФ: 220 нм; прибор: SFC 80.

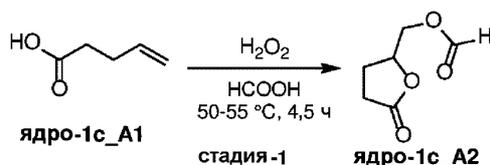
Ядро-1b_I: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,18 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,44 (d, J=17,2 Гц, 2H), 4,01 (s, 1H), 2,71-2,51 (m, 1H), 2,25 (d, J=16 Гц, 2H), 1,50-1,39 (m, 9H), 1,16-1,05 (m, 3H); LC-MS: Rt=0,95 MS масса/заряд $[M+H-56]^+$ 238,0; способ 1.

Ядро-1b_J: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,17 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,44 (d, J=17,2 Гц, 2H), 4,01 (s, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,50-2,30 (d, J=16 Гц, 2H), 1,48-1,35 (m, 9H), 1,16-1,05 (m, 3H); LC-MS Rt 0,95 MS масса/заряд $[M+H-56]^+$ 238,0; способ 1.

Промежуточное ядро-1c_A:

2-амино-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил.

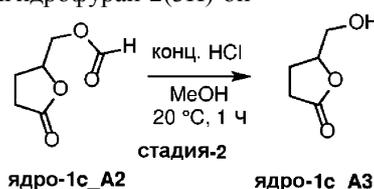
Стадия 1: (5-оксотетрагидрофуран-2-ил)метил-формат



К перемешиваемому раствору 30%-ной перекиси водорода (74 мл, 650 ммоль) в 85%-ной водной муравьиной кислоте (200 мл) добавляли раствор пент-4-еновой кислоты ядра-1с_A1 (50 г, 500 ммоль) в 85%-ном растворе водной муравьиной кислоты (100 мл) за 2,5 ч при 50-55°C. Раствор выдерживали при этой температуре 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (100 мл). Реакционную смесь концентрировали, удаляя основную часть муравьиной кислоты. Остаток подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ до pH 6,5-7. Раствор экстрагировали, используя EtOAc (100 мл×3).

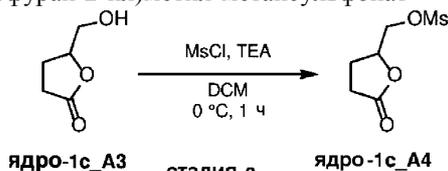
Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая (5-оксотетрагидрофуран-2-ил)метил-формиат ядро-1с_A2 (28 г, выход 39%) в виде бесцветного масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 5-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-он



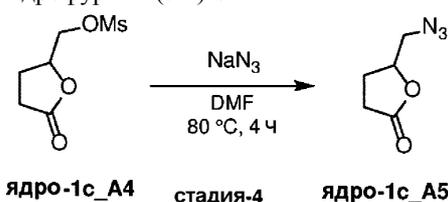
К раствору (5-оксотетрагидрофуран-2-ил)метилформиата ядра-1с_A2 (28 г, 194 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли конц. HCl (2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали, получая 5-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-он ядро-1с_A3 (23 г, выход 100%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,64-4,60 (m, 1H), 3,87-3,84 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,64-3,60 (dd, J=12,8 Гц, 4,4 Гц, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H).

Стадия 3: (5-оксотетрагидрофуран-2-ил)метил-метансульфонат



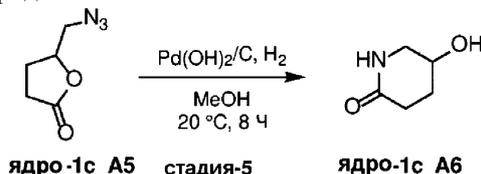
К раствору 5-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-она ядра-1с_A3 (37,9 г, 344 ммоль) в DCM (500 мл) при 0°C добавляли TEA (69 г, 688 ммоль) и MsCl (59 г, 516 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (300 мл) и экстрагировали, используя DCM (200 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая (5-оксотетрагидрофуран-2-ил)метил-метансульфонат ядро-1с_A4 (65 г, выход 100%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 5-(азидометил)дигидрофуран-2(3H)-он

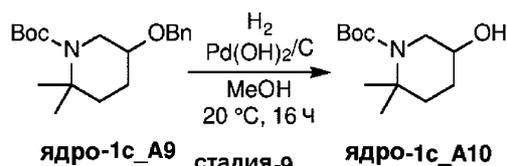


К раствору (5-оксотетрагидрофуран-2-ил)метил-метансульфоната ядра-1с_A4 (65 г, 335 ммоль) в DMF (600 мл) добавляли NaN₃ (24,5 г, 378 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали, используя EtOAc (500 мл×5). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (от 9% до 25% EtOAc в PE), получая 5-(азидометил)дигидрофуран-2(3H)-он ядро-1с_A5 (32 г, выход 68%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,65-4,61 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 2H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H).

Стадия 5: 5-гидроксипиперидин-2-он

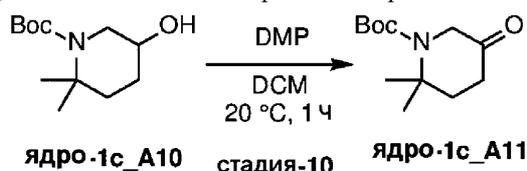


Смесь 5-(азидометил)дигидрофуран-2(3H)-она ядра-1с_A5 (32 г, 227 ммоль) и Pd(OH)₂/C (3 г, кат.) в



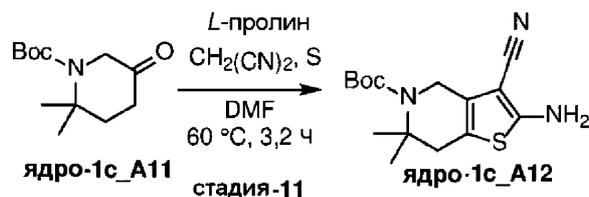
Смесь трет-бутил-5-(бензилокси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата ядра-1с_A9 (8 г, неочищенный) и Pd(OH)₂/C (1 г, кат.) в MeOH (100 мл) гидрировали при 20°C в атмосфере H₂ (50 psi) в течение 16 ч. Реакционный раствор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 9 до 20% EtOAc в PE), получая трет-бутил-5-гидрокси-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат ядро-1с_A10 (3 г, выход 88%, 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,93-3,88 (m, 1H), 3,67-3,63 (dd, J=13,6, 4,4 Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 11H), 1,42 (d, J=3,6 Гц, 6H).

Стадия 10: трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат



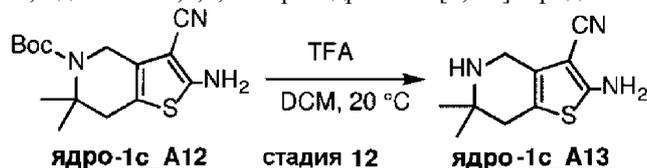
К раствору трет-бутил-5-гидрокси-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата ядра-1с_A10 (3 г, 13 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли DMP (8,3 г, 19,5 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (20% EtOAc в PE), получая трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат ядро-1с_A11 (2,8 г, выход 95%) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,04 (s, 2H), 2,47 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,90 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 11: трет-бутил-2-амино-3-циано-6,6-диметил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



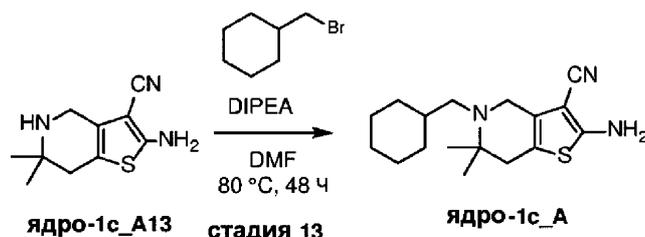
В раствор трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопиперидин-1-карбоксилата ядра-1с_A11 (1,4 г, 6,1 ммоль) и CH₂(CN)₂ (443 мг, 6,7 ммоль) в DMF (30 мл) при 20°C вносили серу (295 мг, 9,2 ммоль) и L-пролин (70 мг, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим нагреванием при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (50 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (от 9 до 17% EtOAc в PE), получая трет-бутил-2-амино-3-циано-6,6-диметил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат ядро-1с_A12 (0,55 г, выход 29%) в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХ-МС Rt 0,84 мин; МС масса/заряд [M+Na]⁺ 330,0; способ 3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,71 (s, 2H), 4,37 (d, J=1,2 Гц, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 12: 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил



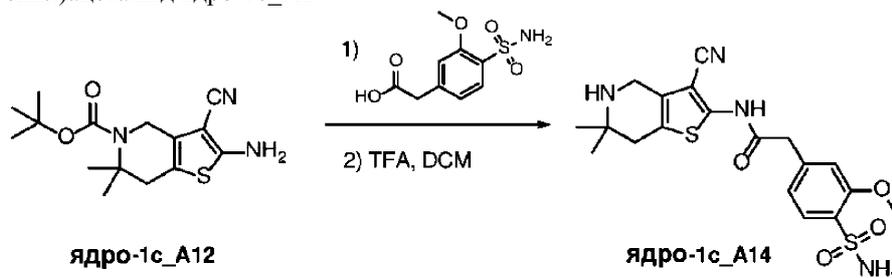
К раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-6,6-диметил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата ядра-1с_A12 (4 г, 13 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционный раствор концентрировали, остаток подщелачивали ионообменной смолой и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, получая 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1с_A13 (3 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ЖХ-МС Rt 0,76 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 330,0; способ 1.

Стадия 13: 2-амино-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил



К раствору 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1с_A12 (2,0 г, 12 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (3,1 г, 24 ммоль) и (бромметил)циклогексан (2,1 г, 12 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли еще одну партию (бромметил)циклогексана (2,1 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение еще 16 ч. Добавляли третью партию (бромметил)циклогексана (1,1 г, 6 ммоль), и затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 16 ч. Реакцию гасили водой (80 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (40 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (17% EtOAc в PE), получая 2-амино-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1с_A (418,5 мг, выход 11,5%) в виде твердого вещества желтого цвета; LC-MS Rt 1,14 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 304,1; способ 1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,00 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,75-1,60 (m, 5H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 3H), 1,00 (s, 6H), 0,80-0,77 (m, 2H).

Стадия 14: N-(3-циано-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид ядро-1с_A14



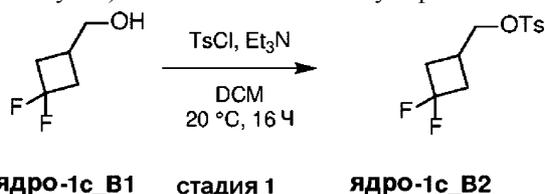
Смесь трет-бутил-2-амино-3-циано-6,6-диметил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата ядра-1с_A12 (100 мг, 0,325 ммоль), 2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)уксусной кислоты (80 мг, 0,325 ммоль) и TEA (91 мкл, 0,653 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (50% в DMF) (0,25 мл, 0,423 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и продукт экстрагировали, используя EtOAc (3×50 мл). Затем объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении до неочищенного продукта, который очищали нормально-фазовой хроматографией на (элюент: ц-гексан/EtOAc), получая трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамидо)-6,6-диметил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат. (49 мг, выход 28%); ЖХ-МС Rt 1,1 мин, MS масса/заряд $[M+H]^+$ 535,2; способ 5.

К раствору трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамидо)-6,6-диметил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (63 мг, 0,118 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме (выпаривали несколько раз вместе с DCM), получая N-(3-циано-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид (60 мг, неочищенный), который сразу использовали на следующей стадии.

Промежуточное ядро-1с_B:

2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил.

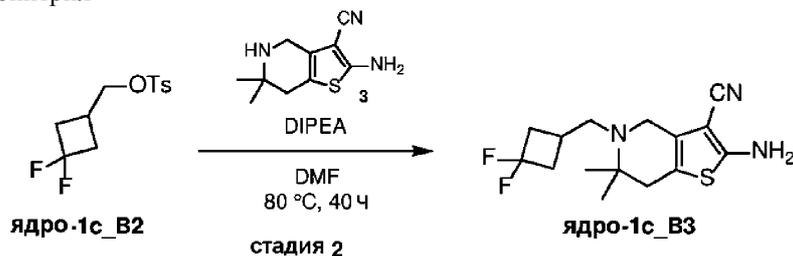
Стадия 1: (3,3-дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат



К раствору (3,3-дифторциклобутил)метанола ядра-1с_B1 (4 г, 32,7 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TEA (6,6 г, 65,4 ммоль) и TsCl (7,5 г, 39,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакци-

онный раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (17% EtOAc в PE), получая ядро-1с_B2 (4,8 г, выход 53%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

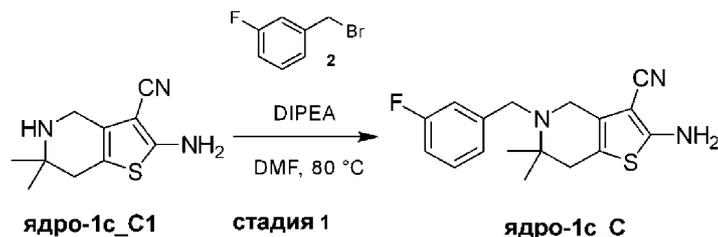


К раствору 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1с_B2 (2,0 г, 9,6 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (2,5 г, 19,2 ммоль) и (3,3-дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (2,7 г, 9,6 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли вторую порцию (3,3-дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфоната (2,1 г, 7,8 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакцию гасили водой (80 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (40 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (17% EtOAc в PE), получая 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1с_B3 (148 мг, выход 5%) в виде твердого вещества желтого цвета; LC-MS Rt 0,95 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 312,0; способ 1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,03 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 5H), 1,05 (s, 6H).

Промежуточное ядро-1с_C:

2-амино-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: 2-амино-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил

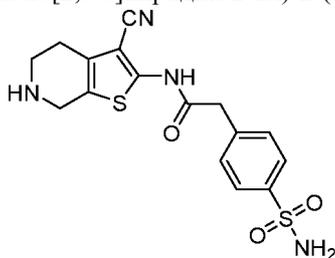


К раствору 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1с_C1 (500 мг, 2,41 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (623 мг, 4,82 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензол (501 мг, 2,65 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (15 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EtOAc=10:1-8:1), получая 2-амино-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1с_C (350 мг, выход 46%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Получение промежуточных соединений.

Промежуточное ядро-2а_A:

7У-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



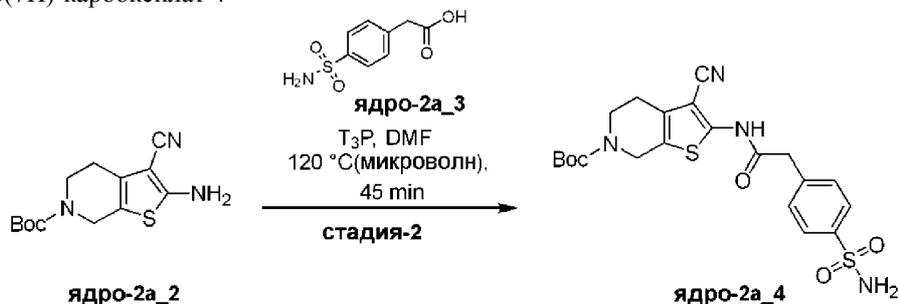
Стадия 1: Трет-бутил-2-амино-3-циано-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7Н)-карбоксилат



В раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата ядра-2а_1 (14,00 г, 70,3 ммоль) и CH₂(CN)₂

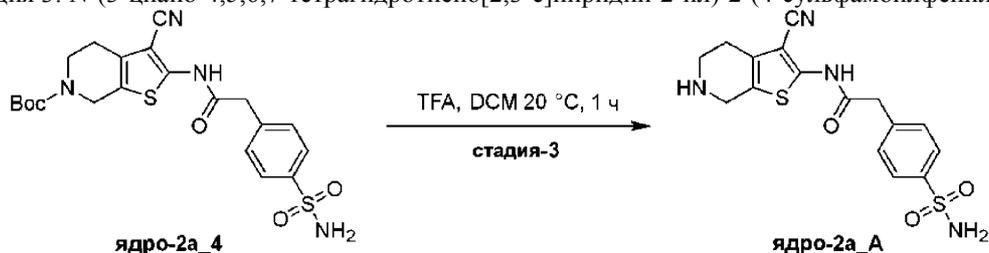
(13,93 г, 210,8 ммоль) в DMF (150 мл) вносили серу (6,76 г, 210,8 ммоль) и L-пролин (1,62 г, 14,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали, используя EA (500 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (700 мл) и соляным раствором (700 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc от 10/1 до 2/1, получая трет-бутил-2-амино-3-циано-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат ядро-2а_2 (17,52 г, выход 89%); LC-MS Rt 0,905 мин; MS масса/заряд [M+H-56]⁺ 221,9; способ 1.

Стадия 2: Трет-бутил-3-циано-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетидамо)-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат 4



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилата ядро-2а_2 (0,90 г, 3,22 ммоль) и 2-(4-сульфамойлфенил)уксусной кислоты ядро-2а_3 (1,04 г, 4,83 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (0,83 г, 6,44 ммоль) и T₃P (50% в EtOAc, 4,10 г, 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали, используя EA (200 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), а затем соляным раствором (500 мл×4), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EA от 10/1 до 1/1, получая трет-бутил-3-циано-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетидамо)-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат ядро-2а_4 (3,21 г, выход 75%); LC-MS Rt 0,84 мин; MS масса/заряд [M+H-100]⁺ 377,0; способ 1.

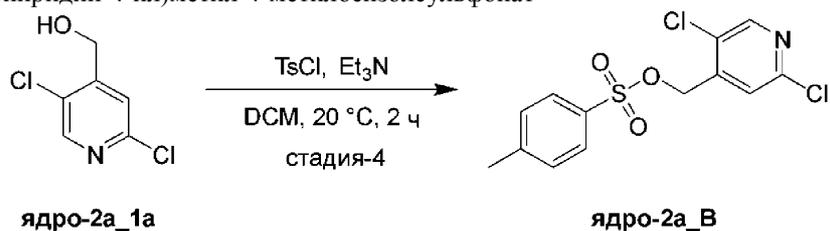
Стадия 3: N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-циано-2-(2-(4-сульфамойлфенил)ацетидамо)-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилата ядро-2а_4 (2,21 г, 4,64 ммоль) в сухом DCM (27 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, удаляя органический растворитель, получая сырой продукт (1,60 г, выход 91%), который сразу использовали на следующей стадии; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,96 (1H, s), 7,22 (4H, m), 7,09 (4H, m), 5,95 (1H, s), 4,12 (2H, m), 4,10 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,15 (2H, t), 1,75 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,35-1,23 (4H, m); LC-MS Rt 0,584 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 377,0; способ 1.

Промежуточное ядро-2а_В:

(2,5-дихлорпиридин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



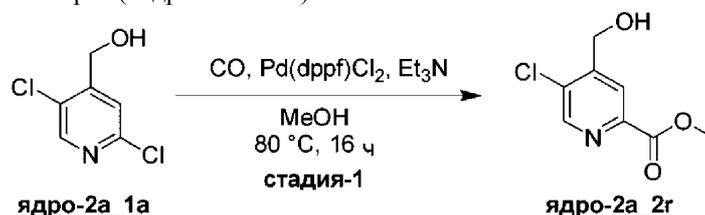
К раствору (2,5-дихлорпиридин-4-ил)метанола ядро-2а_1а (100 мг, 0,56 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TsCl (128 мг, 0,67 ммоль) и Et₃N (113 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 20°C. Реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc=10/1), сразу получая (2,5-

дихлорпиридин-4-ил)-метил-4-метилбензолсульфонат ядро-2a_B в виде твердого вещества белого цвета (70 мг, выход 37%); LC-MS Rt 0,919 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 332,0; способ 3.

Промежуточное ядро-2a_C:

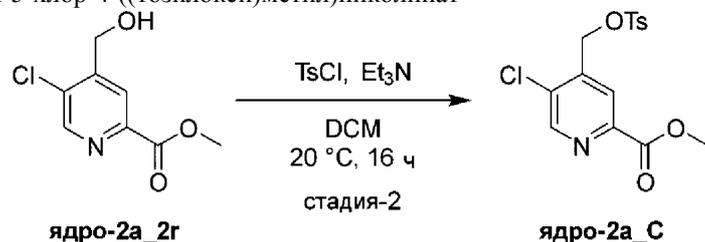
метил-5-хлор-4-((тозилокси)метил)пиколинат.

Стадия 1: Метил-5-хлор-4-(гидроксиметил)пиколинат



Смесь (2,5-дихлорпиридин-4-ил)метанола ядра-2a_1a (200 мг, 1,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (80 мг, 0,11 ммоль) и Et₃N (227 мг, 2,24 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 psi) в течение 16 ч. Реакционный раствор отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая остаток. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE: EtOAc=2:1), получая метил-5-хлор-4-(гидроксиметил)пиколинат ядро-2a_2r (200 мг, выход: 88%) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

Стадия 2: Метил-5-хлор-4-((тозилокси)метил)пиколинат

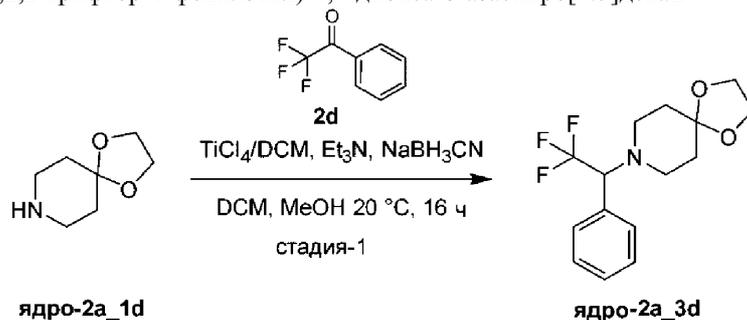


К раствору метил-5-хлор-4-(гидроксиметил)пиколината ядра-2a_2r (100 мг, 0,50 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Et₃N (101 мг, 1,00 ммоль) и TsCl (143 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE: EtOAc=4:1), получая метил-5-хлор-4-((тозилокси)метил)пиколинат ядро-2a_C (50 мг, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета; LC-MS: Rt=0,841 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 355,9; способ 3.

Промежуточное ядро-2a_D:

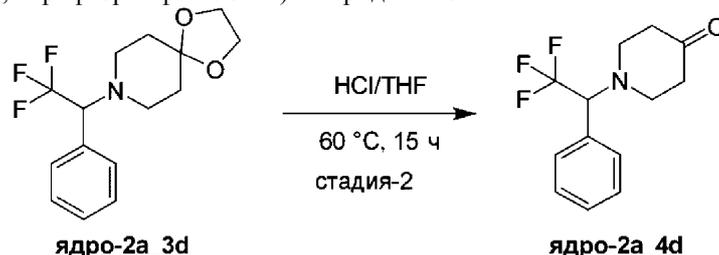
2-амино-6-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидропиридино[2,3-с]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: 8-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан



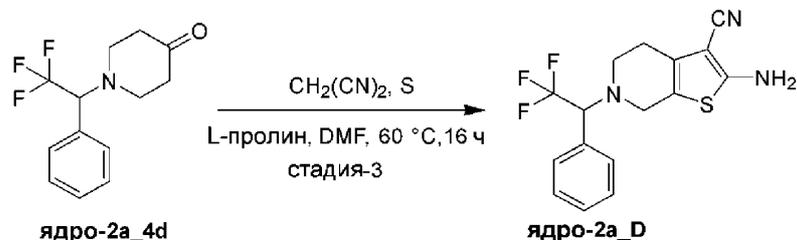
К раствору (2,5-дихлорпиридин-4-ил)метанола ядра-2a_1d (100 мг, 0,56 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TsCl (128 мг, 0,67 ммоль) и Et₃N (113 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 20°C. Реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc=10/1), сразу получая (2,5-дихлорпиридин-4-ил)-метил-4-метилбензолсульфонат ядро-2a_3d в виде твердого вещества белого цвета (70 мг, выход 37%); LC-MS Rt 0,849 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 302,1; способ 3.

Стадия 2: 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-он



К раствору 8-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана ядра-2a_3d (270 мг, 0,89 ммоль) в THF (1 мл) добавляли водн. HCl (4 н., 9 мл, 36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и промывали, используя MTBE (2×10 мл). Водный слой подщелачивали водн. NaOH (2н.) до pH 9-10. Смесь экстрагировали, используя EtOAc (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, получая 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-он ядро-2a_4d (130 мг, выход: 56%) в виде масла; LC-MS Rt 0,956 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 258,0; способ 1.

Стадия 3: 2-амино-6-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбонитрил

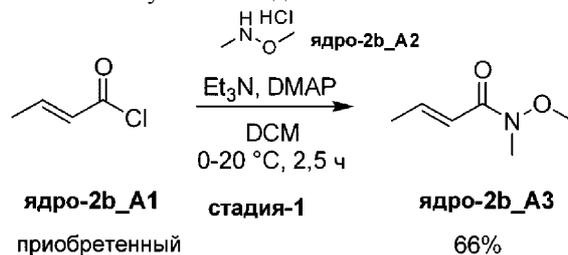


В раствор 1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-она ядра-2a_4d (130 мг, 0,5 ммоль) и CH₂(CN)₂ (40 мг, 0,6 ммоль) в DMF (10 мл) вносили серу (24 мг, 0,75 ммоль) и L-пролин (10 мг, 0,087 ммоль) при 20°C. Смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ, получая 2-амино-6-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-2a_D (100 мг, выход 60%) в виде твердого вещества желтого цвета; LC-MS Rt 0,854 min MS масса/заряд [M+H]⁺ 338,0; способ 3.

Промежуточное ядро-2b_A:

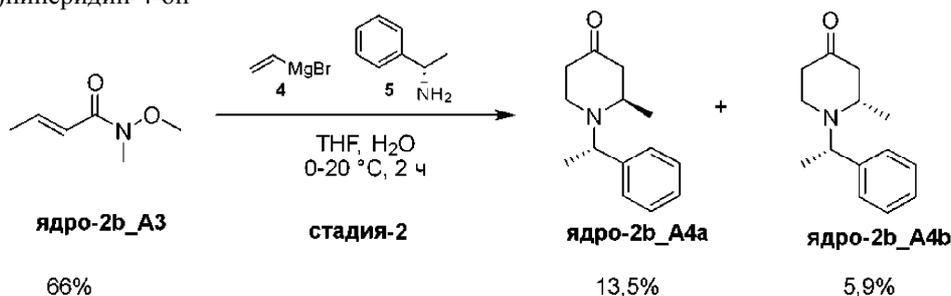
(R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат.

Стадия 1: (E)-N-метокси-N-метилбут-2-енамид



К раствору N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида ядра-2b_A2 (4,7 г, 47,8 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли раствор Et₃N (11,1 г, 110 ммоль) и DMAP (584 мг, 4,78 ммоль) в DCM (30 мл). Через 30 мин добавляли раствор кротонилхлорида ядра-2b_A1 (5,0 г, 47,8 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (200 мл) и экстрагировали, используя DCM (100 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (9% этилацетат/петролейный эфир), получая (E)-N-метокси-N-метилбут-2-енамид ядро-2b_A3 (4,1 г, выход 66%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,97-6,88 (m, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,86 (d, J=8 Гц, 3H).

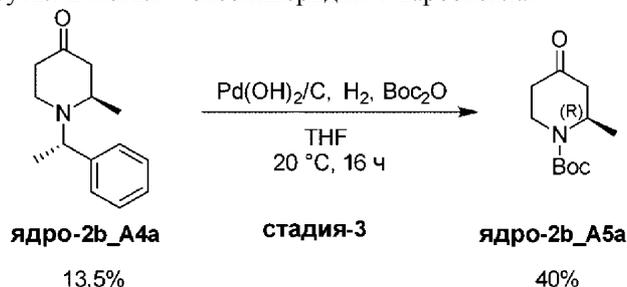
Стадия 2: (R)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пиперидин-4-он ба и (S)-2-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пиперидин-4-он



К раствору ядра-2b_A3 (2,0 г, 15,5 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли по каплям винилмагнийбромид (17 мл, 17,0 ммоль, 1 н. раствор в THF) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 20°C. После перемешивания в течение 1 ч добавляли (S)-1-фенилэтанамин (3,8 г, 31,0 ммоль) и воду (4 мл). Систему перемешивали еще 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (60 мл), концентрировали

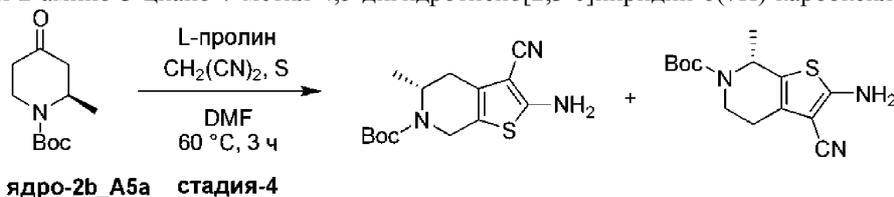
для удаления THF и экстрагировали, используя DCM (50 мл×3). Органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (PE:EtOAc=10:1), получая ядро-2b_A4a (450 мг, выход 13,5%) в виде твердого вещества желтого цвета и ядро-2b_A4b (200 мг, выход 5,9%) в виде твердого вещества желтого цвета; ядро-2b_A4a, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 3H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,25-2,23 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H); ядро-2b_A4b, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,31 (m, 4H), 7,28-7,27 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 3: (R)-трет-бутил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

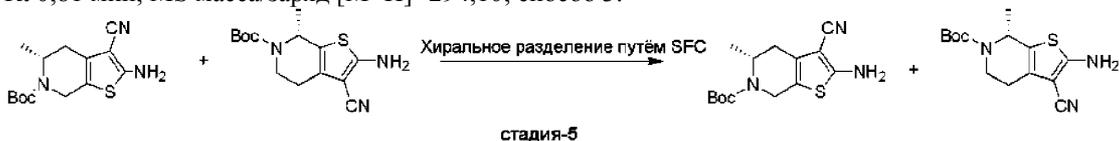


Смесь ядра-2b_A4a (450 мг, 2,1 ммоль), Boc₂O (698 мг, 3,2 ммоль) и Pd(OH)₂/C (50 мг, кат.) в THF (40 мл) при 20°C гидрировали в атмосфере H₂ (50 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (20% EtOAc/PE), получая ядро-2b_A5a (180 мг, выход 40%) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,72 (brs, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (d, J=8 Гц, 3H).

Стадия 4: (R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат и (R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат



В раствор (R)-трет-бутил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата ядра-2b_A5a (180 г, 0,84 ммоль) и CH₂(CN)₂ (61 мг, 0,93 ммоль) в DMF (6 мл) при 20°C вносили серу (40 мг, 1,26 ммоль) и L-пролин (10 мг, 0,084 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим нагреванием при 60°C в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (15 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (PE:EtOAc=4:1), получая смесь (R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат и (R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (190 мг) в виде твердого вещества желтого цвета; LC-MS Rt 0,81 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 294,10; способ 3.



Процедура: смесь региоизомеров (190 мг) подвергали хиральной SFC, чтобы получить (R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (86,9 мг, 96% ee) и (R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (44,6 мг, 100% ee).

Разделение с помощью хиральной SFC (условие а: колонка: OJ-10 мкм, 250 мм×30 мм, В.Д., 5 мкм; подвижная фаза: А - CO₂, В - EtOH (0,1% аммиака); изократический: 25% фазы В; суммарный расход: 55 мл/мин; обратное давление: 100 бар; УФ: 220 нм; прибор: SFC 80).

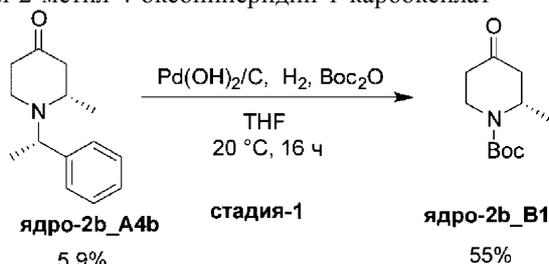
(R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (s, 2H), 4,56-4,52 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,06 (d, J=6,4 Гц, 3H).

(R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,17 (s, 2H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Промежуточное ядро-2b_B:

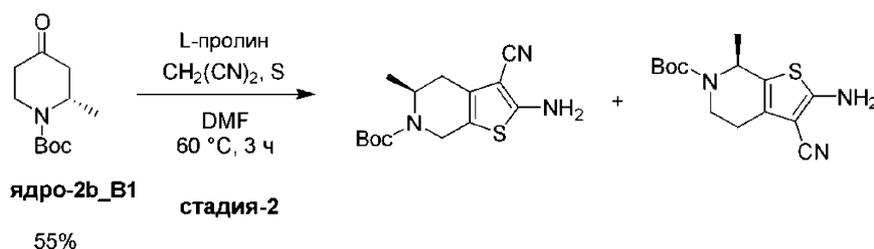
(R)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидро[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат.

Стадия 1: (S)-трет-бутил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

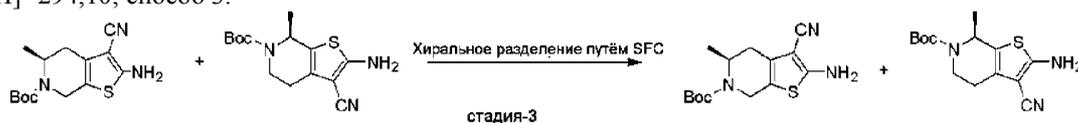


Смесь ядра-2b_A4b (200 мг, 0,92 ммоль), WO_3O (301 мг, 1,38 ммоль) и $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (50 мг, кат.) в THF (30 мл) гидрировали при 20°C в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EtOAc=4:1), получая ядро-2b_B1 (110 мг, выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,64 (brs, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,11 (d, J=8 Гц, 3H).

Стадия 2: (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат и (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат



В раствор ядра-2b_B1 (110 мг, 0,52 ммоль) и $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (38 мг, 0,57 ммоль) в DMF (3 мл) при 20°C вносили серу (25 мг, 0,78 ммоль) и L-пролин (6 мг, 0,052 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим нагреванием при 60°C в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (15 мл×3). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (20% этилацетат/петролейный эфир) с получением смеси (130 мг) (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат и (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (130 мг) в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХ-МС Rt 0,81 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294,10; способ 3.



Процедура: смесь (130 мг) (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилата и (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат обрабатывали с помощью хиральной SFC, получая (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (57,2 мг, 100% ee) и (S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (32,2 мг, 100% ee); ЖХ-МС Rt 0,84 мин; МС масса/заряд $[\text{M}-55]^+$ 238,0; способ 3.

Разделение с помощью хиральной SFC (условие а: колонка: OJ-10 мкм, 250 мм×30 мм, В.Д., 5 мкм; подвижная фаза: А - CO_2 , В - EtOH (0,1% аммиака); изократический: 20% фазы В; суммарный расход: 55 мл/мин; обратное давление: 100 бар; УФ: 220 нм; прибор: SFC 80).

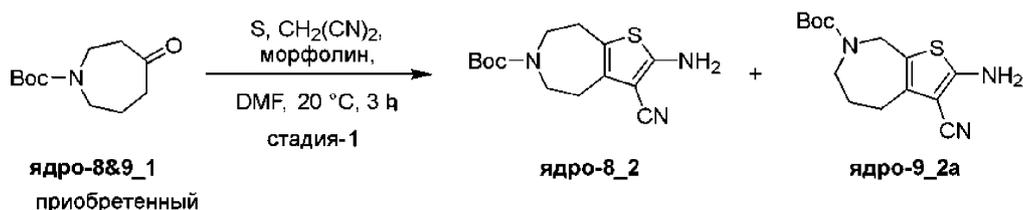
(S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-5-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16 (s, 2H), 4,59-4,52 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,06 (d, J=6,4 Гц, 3H).

(S)-трет-бутил-2-амино-3-циано-7-метил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18 (s, 2H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Промежуточные звенья ядро-8_A и ядро-9_B:

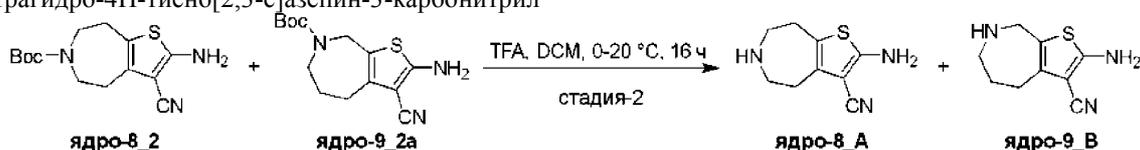
2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил и 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]азепин-3-карбонитрил.

Стадия 1: трет-бутил-2-амино-3-циано-7,8-дигидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-6(5H)-карбоксилат и трет-бутил-2-амино-3-циано-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]азепин-7(8H)-карбоксилат



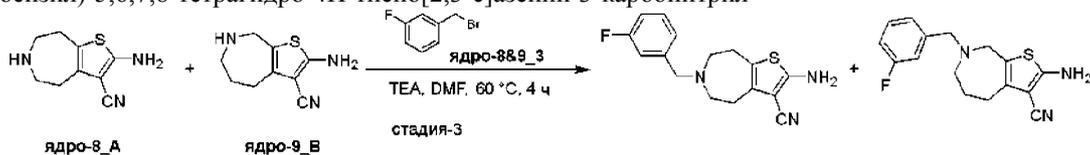
В раствор трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилата ядра-8 и 91 (5,00 г, 23,4 ммоль) и $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (3,10 г, 46,8 ммоль) в DMF (50 мл) вносили серу (1,50 г, 23,4 ммоль) и морфолин (1,02 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл×3), высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc=10:1 до 2:1), получая смесь трет-бутил-2-амино-3-циано-7,8-дигидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-6(5H)карбоксилат ядро-8_2 и трет-бутил-2-амино-3-циано-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-7(8H)карбоксилат ядро-9_2a (3,02 г, выход 44%); ЖХ-МС Rt 0,93 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,9; способ 1.

Стадия 2: 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил и 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил



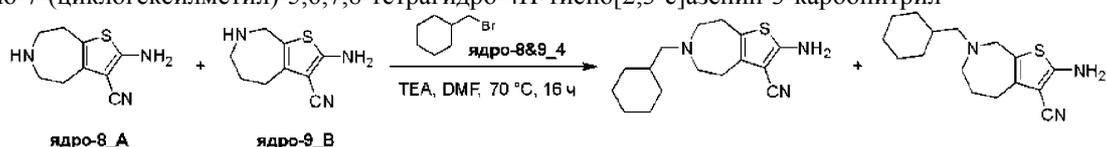
К раствору трет-бутил-2-амино-3-циано-7,8-дигидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-6(5H)карбоксилата ядра-8_2 и трет-бутил-2-амино-3-циано-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-7(8H)-карбоксилата ядра-9_2a (3,00 г, 10,23 ммоль) в DCM (27 мл) добавляли TFA (3,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали, используя DCM (50 мл×2). Водный слой доводили до pH 8-9 с помощью насыщ. Na_2CO_3 и экстрагировали, используя DCM (50 мл×3). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, получая смесь 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил ядро-8_A и 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил ядро-9_B (2,23 г, неочищенный), который сразу использовали на следующей стадии; ЖХ-МС, Rt 0,66 и 0,71 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193,9 и $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176,9; способ 1.

2-Амино-6-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил и 2-амино-7-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил



К раствору 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрила ядра-8_A и 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрила ядра-9_B (400,0 мг, 2,07 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол ядро-8 и 9_3 (470 мг, 2,48 ммоль) и DIPEA (535 мг, 4,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc=10:1), получая неочищенный продукт (400 мг), который дополнительно очищали препаративной ТСХ (PE: EtOAc=5:1), получая смесь продукта (350 мг, выход 56,11%). Затем смесь очищали с помощью SFC, получая 2-амино-6-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил (125 мг, пик 2; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,79-2,63 (m, 8H); LC-MS: Rt=0,98 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,0; способ 1) и 2-амино-7-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил (105 мг, пик 1; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,27 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,96 (dt, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 4,59 (br s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H); LC-MS Rt 0,979 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,0; способ 1.

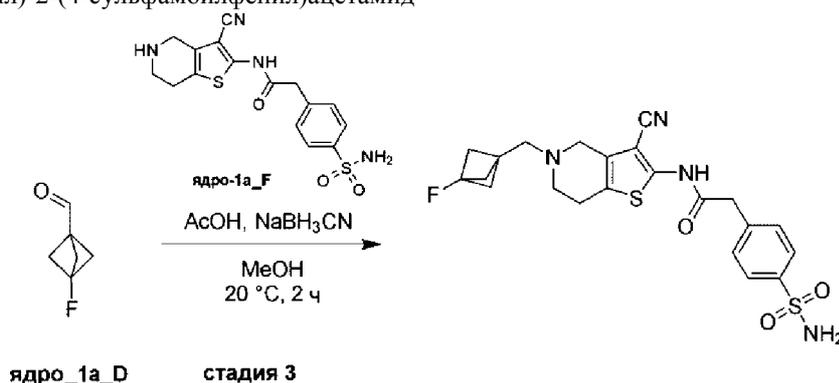
2-Амино-6-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил и 2-амино-7-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу примера 1, заменяя 1-(бромметил)-3-фторбензол 5 (пример 1, стадия 3) смесью 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрила (промежуточное ядро-8_A) и 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрила (промежуточное ядро-9_B), в DMF в течение 16 ч; 2-амино-6-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-d]азепин-3-карбонитрил (145,0 мг, выход 7%; (400 МГц, CDCl₃) δ 4,54 (br s, 2H), 2,81-2,70 (m, 8H), 2,38 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,82-1,71 (m, 5H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H), 0,94-0,87 (m, 2H); ЖХ-МС Rt 1,08 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 290,0; способ 1) и 2-амино-7-циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил (110,0 мг, выход 6%; ¹Н ЯМР ((400 МГц, CDCl₃) δ 4,49 (br s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,17 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,65-1,57 (m, 7H), 1,41-1,24 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 3H), 0,79-0,74 (m, 2H); LC-MS Rt 0,61 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 290,2; способ 2).

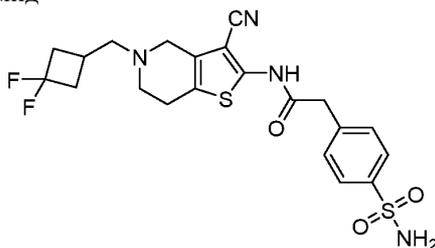
Получение соединений примеров.

Пример 1: N-(3-циано-5-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



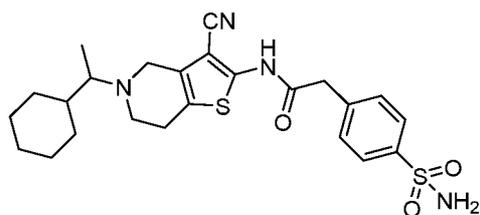
К раствору N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида ядра-1a_F (20 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли AcOH (0,02 мл, кат.) и раствор 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида ядра_1a_D (неочищенный) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Вносили NaBH₃CN (10 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C еще 1 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (11% MeOH в DCM), получая требуемый продукт (10 мг, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт смешивали с другой партией и дополнительно очищали препаративной ТСХ (11% MeOH в DCM), получая указанное в заголовке соединение (5,6 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,08 (d, J=2,4 Гц, 6H). LC-MS Rt 1,51 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 475,1; способ 1.

Пример 2: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



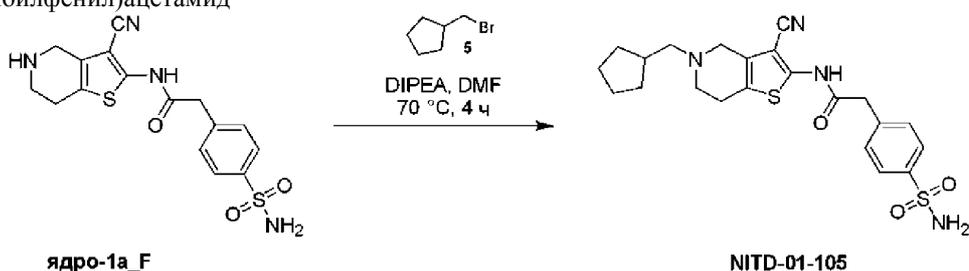
Пример 2 получали способом, аналогичным способу примера 1, используя N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид с соответствующим производным альдегида (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,78-2,59 (m, 8H), 2,41 (d, J=6,7 Гц, 1H), 2,35-2,19 (m, 2H); LC-MS Rt 0,85 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 481,0; Способ 1.

Пример 3: N-(3-циано-5-(1-циклогексилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



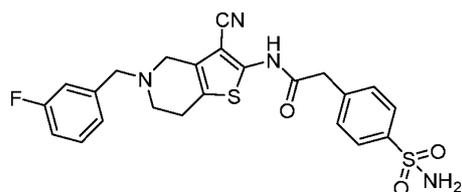
Пример 3 был получен способом, аналогичным способу примера 1, используя N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (ядро-1a_F) с соответствующим производным альдегида (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,50 (d, J=14,6 Гц, 2H), 2,82 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 4H), 1,12 (d, J=23,3 Гц, 3H), 0,95 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,92-0,82 (m, 3H); LC-MS Rt 0,66 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,1; способ 5.

Пример 4: N-(3-циано-5-(циклопентилметил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



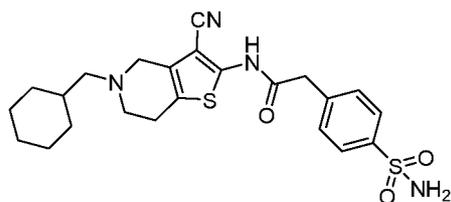
К перемешиваемому раствору N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида ядра-1a_F (100,0 мг, 0,26 ммоль) и (бромметил)циклопентана 5 (52,0 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли DIPEA (68,7 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), получая N-(3-циано-5-(циклопентилметил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (24,0 мг, выход 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,75-2,61 (m, 4H), 2,40 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,71 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,26-1,16 (m, 2H); LC-MS Rt 0,93 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,1; способ 1.

Пример 5: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



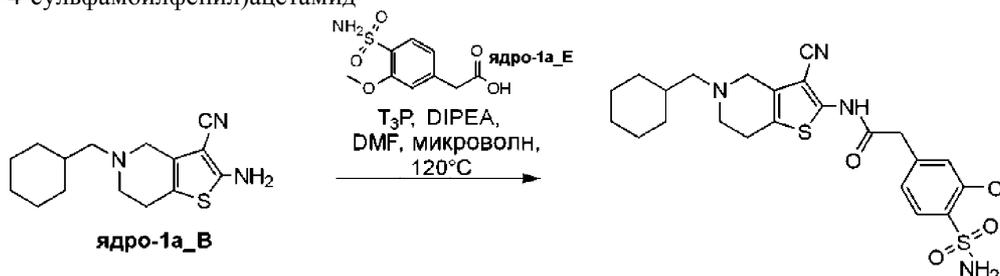
Пример 5 был получен способом, аналогичным способу для ядра 2a (K_2CO_3 , к.т., 16 ч), с использованием N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида (ядро-1a_F) с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,19 (t, J=9,4 Гц, 2H), 7,10 (td, J=8,7, 8,3, 2,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,77-2,69 (m, 3H), 2,67 (s, 2H); LC-MS Rt 0,61 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,1; способ 5.

Пример 6: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,80-7,75 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,66 (d, J=3,7 Гц, 4H), 2,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,79-1,50 (m, 6H), 1,29-1,11 (m, 3H), 0,93-0,80 (m, 2H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,0; способ 5.

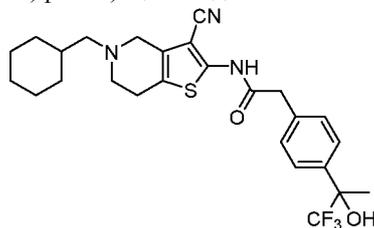
Пример 7: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид



К раствору 2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1a_B (600 мг, 2,2 ммоль) и 2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)уксусной кислоты ядра-1a_E (809 мг, 3,3 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (568 мг, 4,4 ммоль) и T₃P (2,1 г, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 45 мин. Затем реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и добавляли Na₂CO₃, доводя pH до 8-9. Смесь экстрагировали, не используя EtOAc (60 мл×3), органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неоочищенный продукт промывали, используя MeOH, получая N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид (315,0 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета, и маточный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (NH₃·H₂O), получая еще одну партию (232,0 мг, 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,29 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,75-1,72 (m, 6H), 1,27-1,09 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 2H); LC-MS Rt 0,67 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 503,1; способ 3.

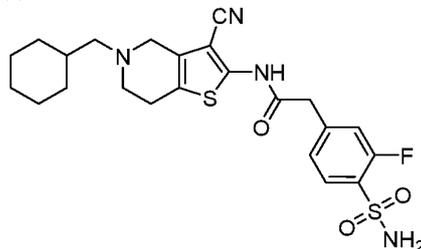
Примеры с 8 по 20 были получены способом, аналогичным способу примера 3, при этом использовали 2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_B с соответствующими производными кислоты (либо приобретенными, либо полученными, как описано выше).

Пример 8: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид



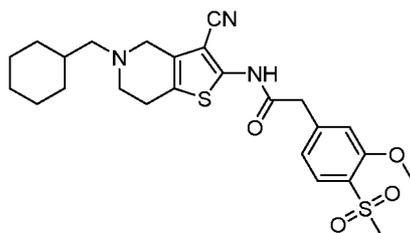
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,36-3,35 (m, 2H), 2,66 (q, J=4,5, 3,6 Гц, 4H), 2,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,65 (d, J=9,8 Гц, 6H), 1,55 (tt, J=7,3, 3,6 Гц, 1H), 1,29-1,11 (m, 3H), 0,86 (q, J=13,4, 12,7 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,79 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 506,2; способ 5.

Пример 9: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-фтор-4-сульфамойлфенил)ацетамид



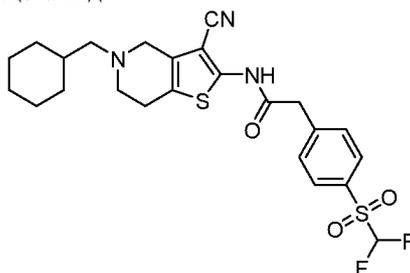
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,36 (d, J=11,3 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,65 (d, J=3,9 Гц, 4H), 2,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,80-1,50 (m, 6H), 1,20 (dq, J=23,6, 11,5, 10,9 Гц, 3H), 0,86 (q, J=13,5, 12,6 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,60 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 491,1; способ 5.

Пример 10: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



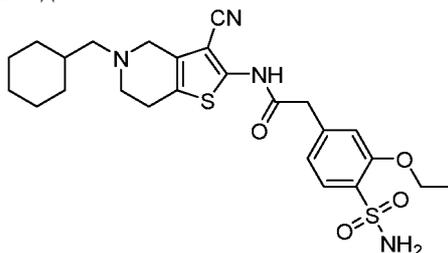
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=6,4$ Гц, 5H), 3,36 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,66 (d, $J=4,1$ Гц, 4H), 2,30 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,74 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J=12,8$ Гц, 3H), 1,55 (tt, $J=7,2, 3,5$ Гц, 1H), 1,19 (dq, $J=23,7, 11,7, 11,2$ Гц, 3H), 0,86 (q, $J=11,8$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,1; способ 5.

Пример 11: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(дифторметил)сульфонил)фенил)ацетамид



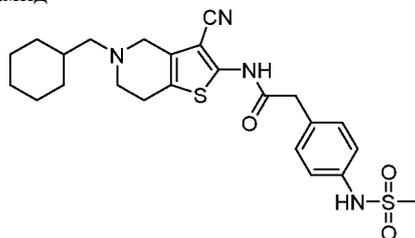
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98-7,90 (m, 2H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,29 (t, $J=52,1$ Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,64 (dt, $J=9,7, 4,0$ Гц, 4H), 2,29 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,74 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,26-1,11 (m, 3H), 0,93-0,79 (m, 2H); LC-MS Rt 0,77 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,1; способ 5.

Пример 12: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



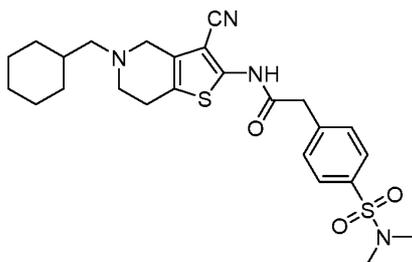
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,20 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,66 (d, $J=3,5$ Гц, 4H), 2,30 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,79-1,51 (m, 6H), 1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,29-1,08 (m, 3H), 0,86 (q, $J=11,6$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,2; способ 5.

Пример 13: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамид



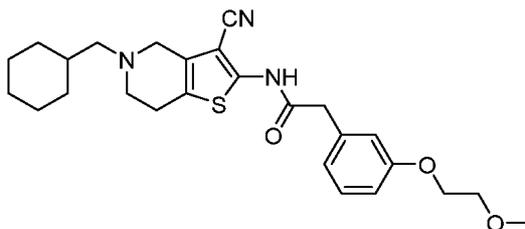
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H), 7,27 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,65 (d, $J=3,6$ Гц, 4H), 2,29 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,74 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,30-1,07 (m, 3H), 0,86 (q, $J=11,0, 9,9$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,2; способ 5.

Пример 14: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)ацетамид



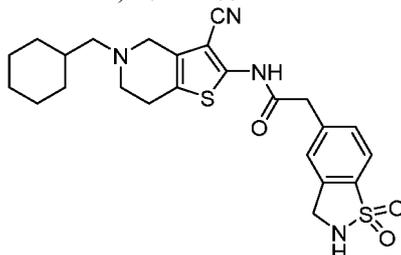
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,66 (s, 4H), 2,61 (s, 6H), 2,30 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,79-1,50 (m, 6H), 1,30-1,08 (m, 3H), 0,86 (q, J=10,7, 9,7 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,71 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 501,2; способ 5.

Пример 15: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид



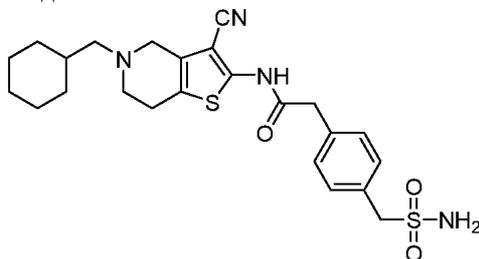
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,93-6,80 (m, 3H), 4,06 (dd, J=5,4, 3,8 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,65 (dd, J=5,4, 3,8 Гц, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,64 (s, 4H), 2,29 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,80-1,47 (m, 6H), 1,31-1,07 (m, 3H), 0,85 (q, J=10,9, 10,3 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,70 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 468,2; способ 5.

Пример 16: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-5-ил)ацетамид



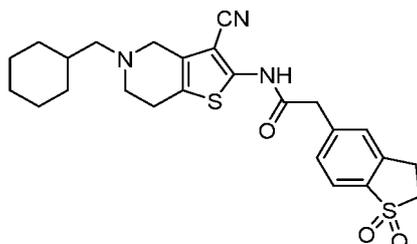
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,73 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 4,39 (d, J=4,7 Гц, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,66 (d, J=3,7 Гц, 4H), 2,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,80-1,49 (m, 6H), 1,20 (dq, J=23,4, 12,0, 11,5 Гц, 3H), 0,86 (q, J=10,8, 10,0 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,59 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 485,2; способ 5.

Пример 17: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(сульфамойлметил)фенил)ацетамид



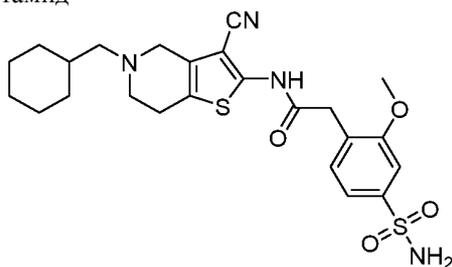
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,36-7,22 (m, 4H), 6,84 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,66 (d, J=12,9 Гц, 3H), 1,56 (d, J=3,9 Гц, 1H), 1,27-1,11 (m, 3H), 0,86 (q, J=11,9 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,63 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 487,1; способ 5.

Пример 18: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[d]тиофен-5-ил)ацетамид



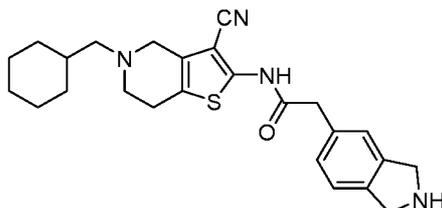
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,46 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,57 (dd, $J=7,5, 6,3$ Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,30 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,74 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J=12,7$ Гц, 3H), 1,55 (tt, $J=7,2, 3,5$ Гц, 1H), 1,29-1,11 (m, 3H), 0,86 (q, $J=11,6$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,63 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,1.

Пример 19: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-метокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,66 (d, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,30 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,75 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J=12,9$ Гц, 3H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 3H), 0,87 (q, $J=11,5$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,63 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,2; способ 5.

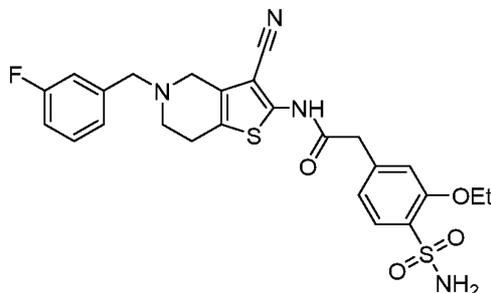
Пример 20: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(изоиндолин-5-ил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,69-2,57 (m, 4H), 2,30 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,79-1,60 (m, 5H), 1,50 (d, $J=41,0$ Гц, 3H), 1,28-1,09 (m, 4H), 0,89 (d, $J=9,9$ Гц, 4H); LC-MS Rt 0,46 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,2; способ 5.

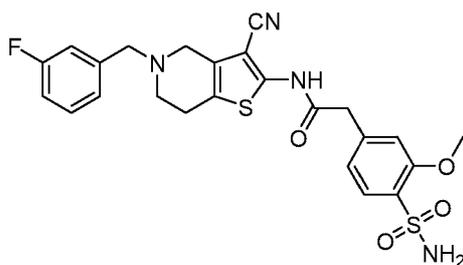
Примеры с 21 по 49 были получены аналогичным способом, заменяя 2-амино-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_A соответствующими производными кислоты (либо приобретенными, либо полученными, как описано выше).

Пример 21: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



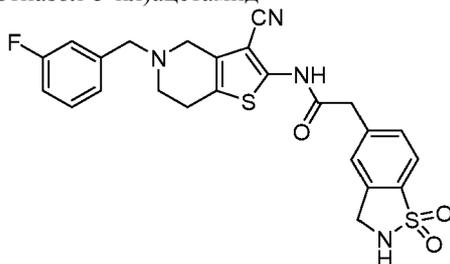
Выход 30%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,96 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,20 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,76-2,63 (m, 4H), 1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,94 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 529,1; способ 3.

Пример 22: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



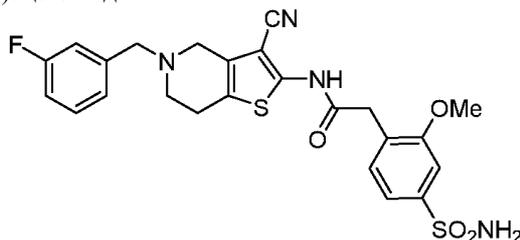
Выход 76%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H) 7,69-7,66 (d, $J=8,03$ Гц, 1H) 7,44-7,34 (m, 1H) 7,25-7,23 (m, 1H) 7,24-6,92 (m, 6H) 3,97-3,86 (m, 5H) 3,72 (s, 2H) 3,46-3,40 (m, 2H) 3,47-3,37 (m, 1H) 2,65-2,80 (m, 4H); LC-MS Rt 0,90 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 515,1; способ 1.

Пример 23: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-5-ил)ацетамид



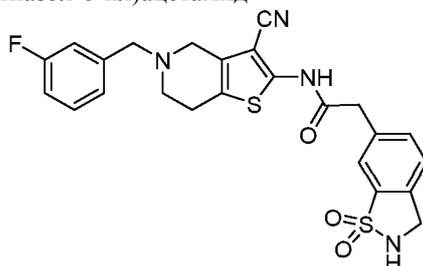
Выход 16%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,61 (m, 2H); LC-MS Rt 0,91 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,13; способ 1.

Пример 24: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид



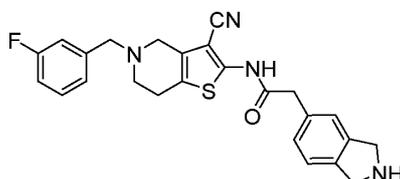
Выход 24%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,33 (m, 6H), 7,21-7,10 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,91-2,72 (m, 4H); LC-MS Rt 0,95 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 515,1; способ 1.

Пример 25: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-6-ил)ацетамид



Выход 24%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,85-7,34 (m, 7H), 4,49-4,22 (m, 6H), 4,04 (s, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H); LC-MS Rt 0,63 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,0; способ 3.

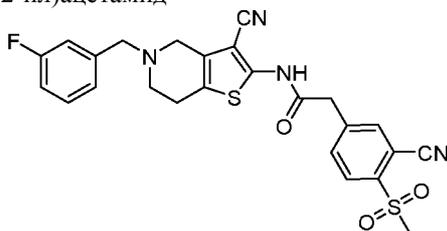
Пример 26: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(изоиндолин-5-ил)ацетамид



Выход 11%; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,35-7,24 (m, 1H) 7,23-7,10 (m, 5H) 7,02-6,98 (m, 1H) 4,15-

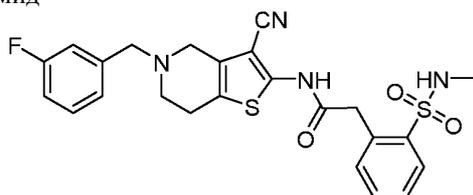
4,14 (d, J=3,42 Гц, 4H) 3,80 (s, 2H) 3,74 (s, 2H) 3,48 (s, 2H) 3,35-3,34 (m, 2H) 2,82-2,72 (m, 4H); LC-MS Rt 1,01 мин; масса/заряд $[M+H]^+$ 447,1; способ 1.

Пример 27: 2-(3-циано-4-(метилсульфонил)фенил)-N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамид



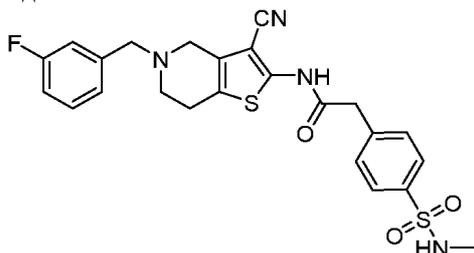
Выход 31%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,39-7,10 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,67-2,66 (m, 4H); LC-MS Rt 0,94 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 509,2; способ 1.

Пример 28: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-(N-метилсульфамоил)фенил)ацетамид



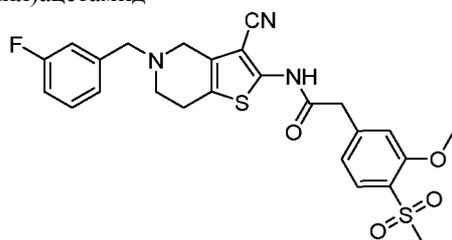
Выход 7,8%; ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,43 (d, J=5,01 Гц, 3H); LC-MS Rt 1,38 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 499,1; способ 6.

Пример 29: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(N-метилсульфамоил)фенил)ацетамид



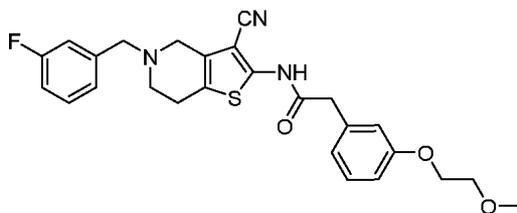
Выход 9,2%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,19 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,31 Гц, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,11 (td, J=8,56, 2,32 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,73 (d, J=5,01 Гц, 2H), 2,41 (d, J=5,01 Гц, 3H), 2,68 (d, J=4,89 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,94 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 499,1; способ 1.

Пример 30: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



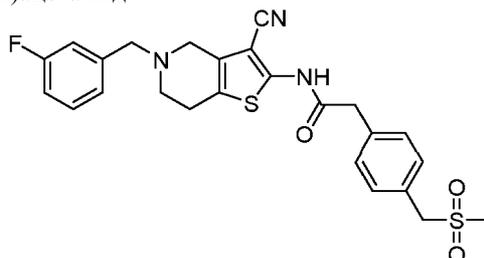
Выход 20,6%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,60-11,22 (m, 1H), 7,73 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 3,98-3,87 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,66 (d, J=4,64 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,93 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 514,1; способ 1.

Пример 31: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид



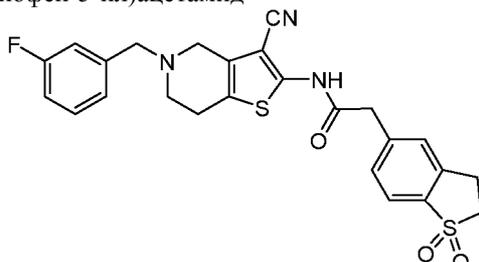
Выход 17,6%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,91-6,81 (m, 3H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,72 (d, $J=4,89$ Гц, 2H), 2,67 (s, 2H); LC-MS Rt 1,04 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,2; способ 1.

Пример 32: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)метил)фенил)ацетамид



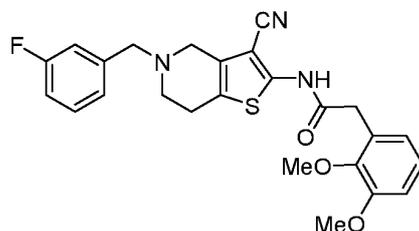
Выход 6,4%; ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,83 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,64 (d, $J=4,8$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,94 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498,1; способ 1.

Пример 33: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)ацетамид



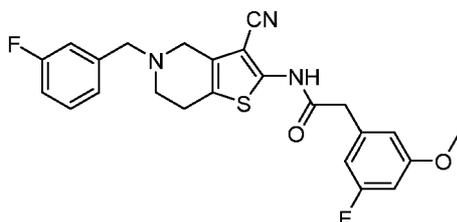
Выход 6,4%; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,12-8,68 (m, 1H), 7,74 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,97 (dt, $J=2,2, 8,3$ Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 2H), 2,78 (dd, $J=4,5, 11,5$ Гц, 4H). LC-MS Rt 0,93 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,1; способ 1.

Пример 34: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2,3-диметоксифенил)ацетамид



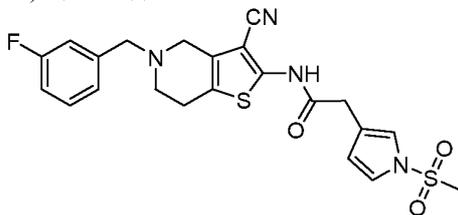
Выход 61%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,83-6,81 (dd, $J=7,15, 1,65$ Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,73-2,60 (m, 4H); LC-MS Rt 1,07 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,1; способ 1.

Пример 35: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)ацетамид



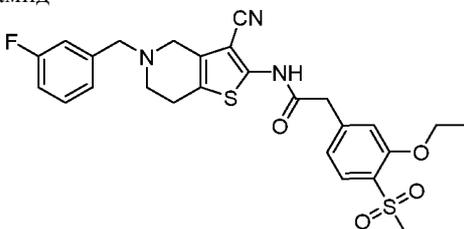
Выход 24%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,83 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,11 (dt, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,77-6,70 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,73 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,69 (d, $J=4,5$ Гц, 2H); LC-MS Rt 1,06 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+1]^+$ 454,1; способ 1.

Пример 36: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-ил)ацетамид



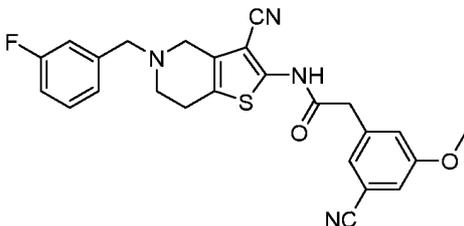
Выход 22%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84-11,62 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,24-7,04 (m, 5H), 6,34 (br s, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,79-2,64 (m, 4H); LC-MS Rt 0,97 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+1]^+$ 473,1; способ 1.

Пример 37: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этоксифенил)ацетамид



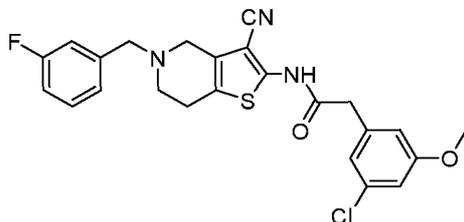
Выход 23%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 4,28-4,19 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,73-2,67 (m, 4H), 1,42-1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,95 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+1]^+$ 528,2; способ 1.

Пример 38: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-циано-5-метоксифенил)ацетамид



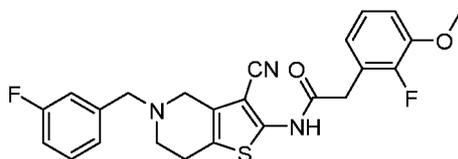
Выход 10,86%; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17-7,06 (m, 4H), 7,02-6,93 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,78 (d, $J=4,3, 10,2$ Гц, 4H); LC-MS Rt 1,01 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+1]^+$ 461,1; способ 1.

Пример 39: 2-(2-хлор-5-метоксифенил)-N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамид



Выход 18%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,10 (dt, $J=2,1, 8,6$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,89 (dd, $J=3,0, 8,8$ Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,73 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,68 (d, $J=4,9$ Гц, 2H). LC-MS Rt 1,07 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+1]^+$ 470,1; способ 1.

Пример 40: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-фтор-3-метоксифенил)ацетамид



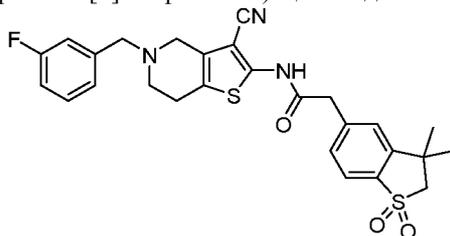
Выход 10,4%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,94-6,84 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,42-3,41 (m, 2H), 2,72 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,66 (s, 2H); LC-MS Rt 1,03 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,1; способ 1.

Пример 41: 2-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамид



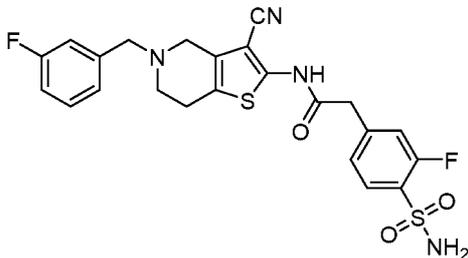
Выход 22,9%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,77-2,63 (m, 4H); LC-MS Rt 1,05 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,0; способ 1.

Пример 42: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)ацетамид



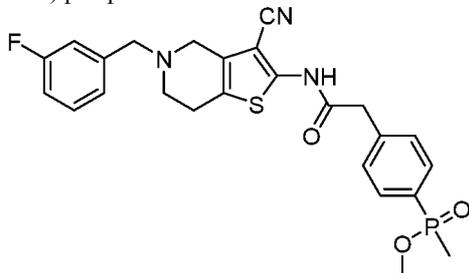
Выход 31%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 4H), 1,46 (s, 6H); LC-MS Rt 0,96 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,2; способ 1.

Пример 43: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-фтор-4-сульфамоилфенил)ацетамид



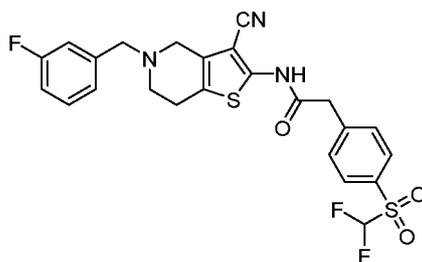
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 7,75 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,37 (dd, $J=11,2, 1,3$ Гц, 3H), 7,28 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,40 (d, $J=90,5$ Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,75 (d, $J=20,8$ Гц, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,10-2,89 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 3H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,1; способ 7.

Пример 44: Метил-(4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)(метил)фосфинат



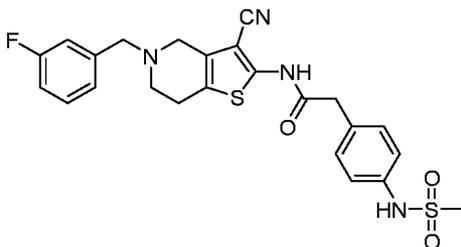
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=11,7, 8,2$ Гц, 2H), 7,48 (dd, $J=8,2, 2,9$ Гц, 6H), 4,39 (d, $J=88,4$ Гц, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,48 (d, $J=11,2$ Гц, 3H), 3,00 (s, 2H), 1,64 (d, $J=14,5$ Гц, 3H), 1,24 (s, 1H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498,1; способ 7.

Пример 45: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-((дифторметил)сульфонил)фенил)ацетамид



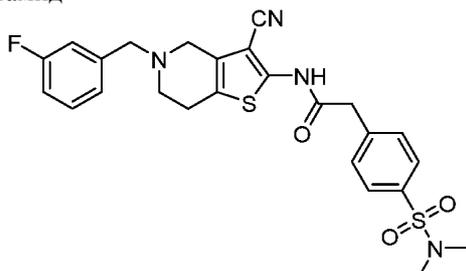
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96-7,91 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,41 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H); LC-MS Rt 0,81 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,1; способ 5.

Пример 46: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамид



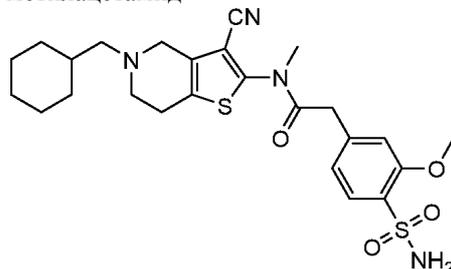
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,26 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 7,10 (td, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,73 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,67 (d, $J=4,6$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,66 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,1; способ 5.

Пример 47: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)ацетамид



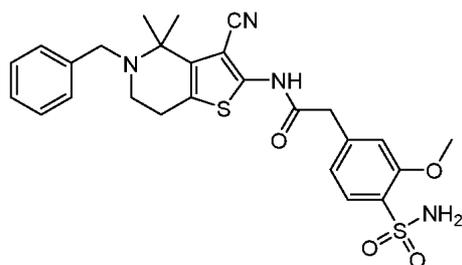
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,73 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,68 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 2,61 (s, 6H); LC-MS Rt 0,76 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513,2; способ 5.

Пример 48: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение (18,2 мг, 16,7%) получали аналогичным способом, заменяя 5-(циклогексилметил)-2-(метиламино)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_H и ядро-1a_E. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,11-6,73 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,52-3,39 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,86-2,64 (m, 4H), 2,33 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,84-1,49 (m, 6H), 1,33-1,06 (m, 3H), 0,95-0,74 (m, 2H); LC-MS Rt 1,06 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,2; способ 1.

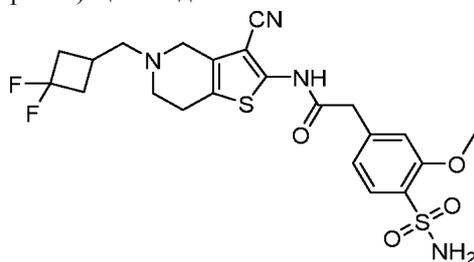
Пример 49: N-(5-бензил-3-циано-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (18,2 мг, 16,7%) получали аналогичным способом, заменяя 2-амино-5-бензил-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_I и ядро-1a_E. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,52 (s, 6H); LC-MS Rt 1,01 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,2; способ 1.

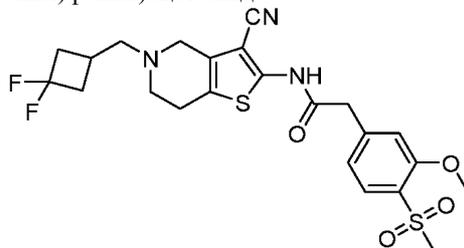
Примеры с 50 по 52 были получены аналогичным способом, используя 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил ядро-1a_C соответствующими производными кислоты (либо приобретенными, либо полученными, как описано выше).

Пример 50: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид



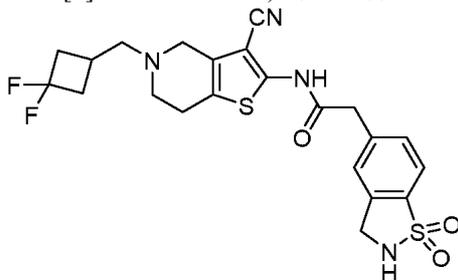
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 7,67 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,98 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 3,87-3,96 (m, 5H), 3,43 (s, 1H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 6H), 2,41 (d, $J=7,03$ Гц, 1H), 2,18-2,35 (m, 2H), 2,09 (s, 1H); LC-MS Rt 0,85 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511,1; способ 1.

Пример 51: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



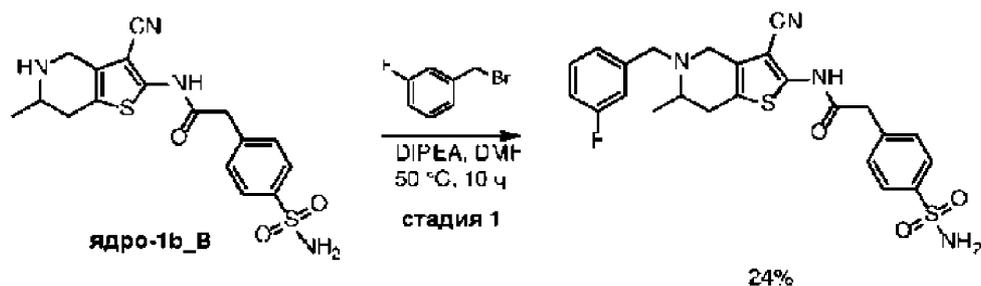
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J=5,3$ Гц, 5H), 3,42 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 8H), 2,40 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H); LC-MS Rt 0,55 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,1; способ 5.

Пример 52: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-5-ил)ацетамид



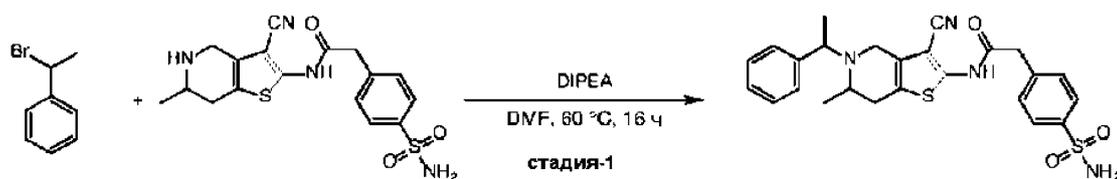
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,77 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 4,39 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,75-2,60 (m, 8H), 2,40 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,34-2,19 (m, 2H); LC-MS Rt 0,52 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,1; способ 5.

Пример 53: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



К раствору N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида ядра-1b_B (318 мг, 0,815 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (154,0 мг, 0,815 ммоль) и DIPEA (210,6 мг, 1,63 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (15 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (15 мл×3), затем органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM:MeOH=100:1-10:1), затем хроматографией с обратной фазой, получая N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (95 мг, выход 24%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,09 (m, 6H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,45-3,21 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,93 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 499,1; способ 1.

Примеры 54 и 55: N-(3-циано-6-метил-5-(1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (энантимеры)

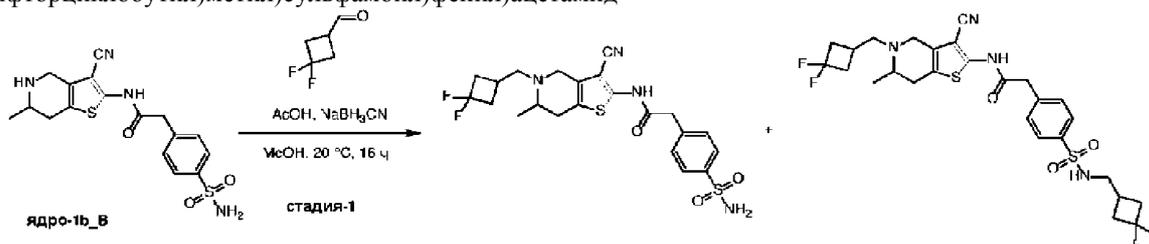


К раствору (1-бромэтил)бензола (0,14 г, 0,75 ммоль) и N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида ядра-1b_B (0,1 г, 0,25 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,1 г, 0,75 ммоль). Реакцию проводили при перемешивании при 60°C в течение 16 ч. Продукт реакции концентрировали. Остаток разбавляли водой, экстрагировали, используя EtOAc (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали досуха. Твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (NH₃-H₂O), получая N-(3-циано-6-метил-5-(1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид примера 54 (8,7 мг) и примера 55 (13,6 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 54: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,02-11,73 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,28 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,37-7,28 (m, 6H), 7,28-7,21 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,83-3,66 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,53 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 495,1; способ 3.

Пример 55: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15-11,55 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,41-7,28 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,75 (q, J=6,44 Гц, 1H), 3,55 (d, J=6,40 Гц, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,90 (d, J=10,92 Гц, 1H), 2,43 (d, J=16,31 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,53 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 495,1; способ 3.

Примеры 56 и 57: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид и N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(N-((3,3-дифторциклобутил)метил)сульфамойл)фенил)ацетамид



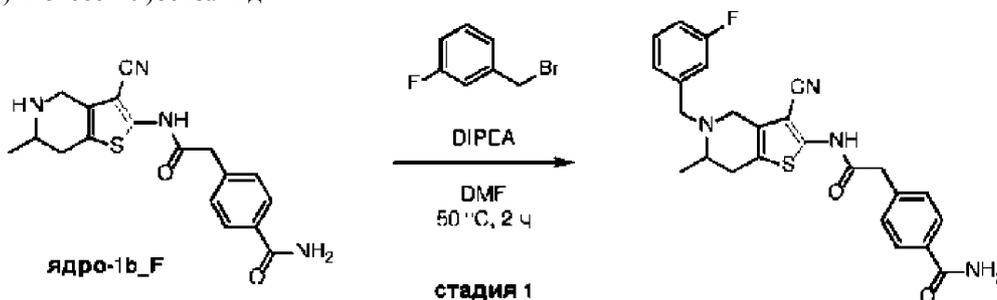
Смесь 3,3-дифторциклобутанкарбальдегида (4,1 ммоль, неочищенный), N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида ядра-1b_B (1,6 г, 4,1 ммоль) и

AcOH (10 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Добавляли NaBH₃CN (0,516 г, 8,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (30 мл×3). Органический слой промывали соляным раствором и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (NH₃·H₂O), получая N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (238,7 мг, 11%) и побочный продукт N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(N-((3,3-дифторциклобутил)метил)сульфамойл)фенил)ацетамид (34,4 мг).

Пример 56: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,53 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,85 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 495,1; способ 1.

Пример 57: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,86-7,73 (m, 3H), 7,58-7,49 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,85 (t, J=6,21 Гц, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 5H), 2,43-2,13 (m, 7H), 1,10 (s, 1H), 0,98 (d, J=6,53 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,71 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 599,1; способ 3.

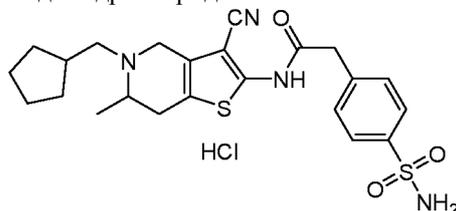
Пример 58: 4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид



К раствору 4-(2-((3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида ядра-1b_F (78 мг, 0,22 ммоль) в DMF добавляли DIPEA (57 мг, 0,44 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензол (62 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (10 мл×4). Органический слой концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (9% MeOH в DCM), получая 4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид (47,5 мг, выход 45%) в виде твердого вещества желтого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,4 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,66 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 463,0; способ 3.

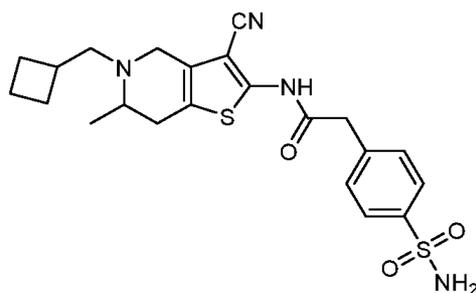
Примеры 59-60 получали аналогичным способом, заменяя соответствующее галогенидное производное на N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид ядра-1b_B.

Пример 59. N-(3-циано-5-(циклопентилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида гидрохлорид



Выход 29%; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 10,62-10,02 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,19 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,31 Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 4,51-4,33 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 3H), 2,89-2,74 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,01-1,77 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 4H); LC-MS Rt 0,95 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 473,1; способ 1.

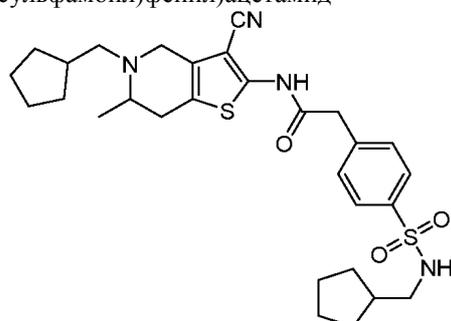
Пример 60: N-(3-циано-5-(циклобутилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



Выход 15%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20-11,66 (m, 1H), 7,77 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,44 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 0,97 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,86 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,1; способ 1.

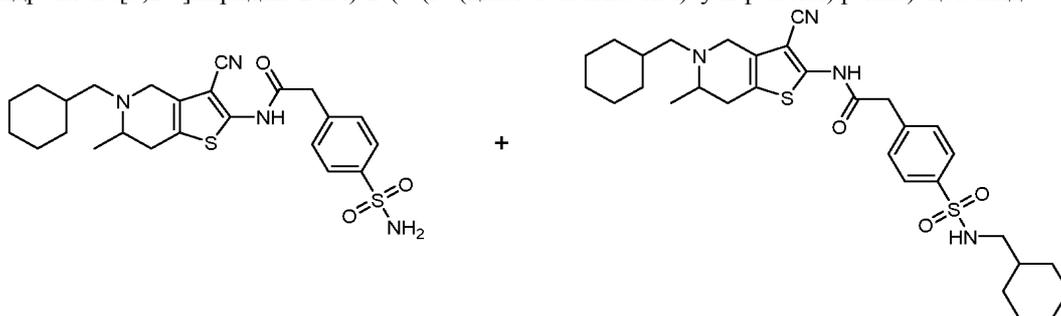
Примеры 61-63 получали способом, аналогичным способу примера 1.2, заменяя соответствующие производные альдегида на N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид ядро-1b_V.

Пример 61: N-(3-циано-5-(циклопентилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-(N-(циклопентилметил)сульфамойл)фенил)ацетамид



Пример 61: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,41$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J=6,02$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,28$ Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,50 (q, $J=15,73$ Гц, 2H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,63 (t, $J=6,65$ Гц, 2H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,69-1,39 (m, 12H), 1,26-1,09 (m, 4H), 0,96 (d, $J=6,53$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,75 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555,2; способ 3.

Примеры 62 и 63: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид и N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-(N-(циклогексилметил)сульфамойл)фенил)ацетамид

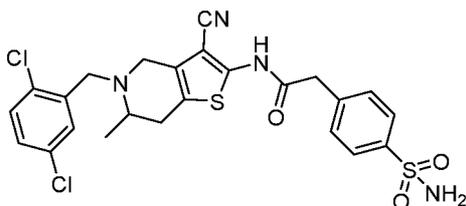


Выход 17%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,06-9,20 (m, 1H), 7,79 (d, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 4,34-4,55 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,95-3,77 (m, 1H), 3,19-3,00 (m, 2H), 2,81 (d, $J=16,87$ Гц, 2H), 2,03-1,56 (m, 6H), 1,42-1,06 (m, 6H), 1,05-0,84 (m, 2H); LC-MS Rt 0,70 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,1; способ 3.

Выход 26%; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (d, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J=7,78$ Гц, 2H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,83 (d, $J=14,93$ Гц, 1H), 2,66 (d, $J=6,40$ Гц, 2H), 2,53-2,27 (m, 3H), 1,91-1,47 (m, 10H), 1,44-1,01 (m, 13H), 0,99-0,68 (m, 4H); LC-MS Rt 1,22 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583,3; способ 1.

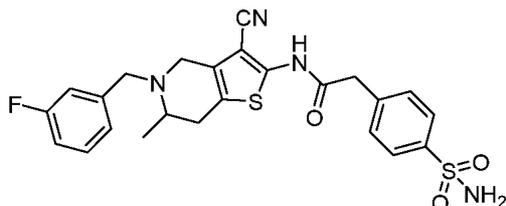
Примеры 64-69 получали способом, аналогичным способу для ядра 2a (K_2CO_3 , к.т., 16 ч), используя N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (ядро-1b_V) с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше).

Пример 64: N-(3-циано-5-(2,5-дихлорбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



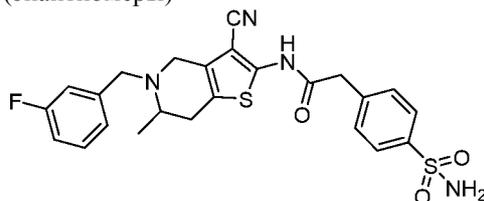
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,74 (d, J=2,7 Гц, 2H), 3,49 (d, J=4,2 Гц, 2H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,81 (d, J=11,3 Гц, 1H), 2,42 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,07 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,94 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 552,9; способ 5.

Пример 65: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид (энантимеры)



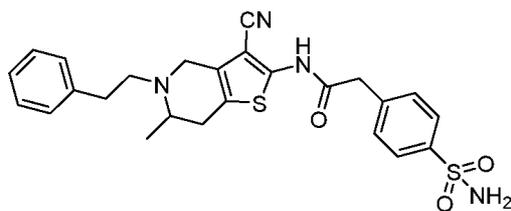
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,17 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7,08 (t, J=8,2 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,44 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,83 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,42 (d, J=15,6 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,5 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,0; способ 5.

Пример 66: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид (энантимеры)



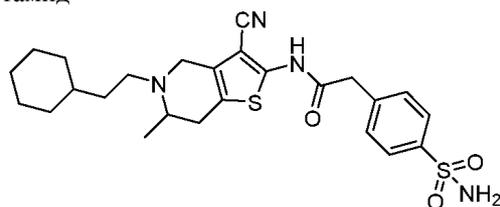
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,08 (t, J=8,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,44 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,42 (d, J=16,6 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,0; способ 5.

Пример 67: N-(3-циано-6-метил-5-фенетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32-7,23 (m, 6H), 7,20-7,15 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,69-3,49 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,75 (dt, J=11,2, 5,3 Гц, 5H), 2,35 (d, J=21,6 Гц, 1H), 0,99 (d, J=6,5 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,60 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,0; способ 5.

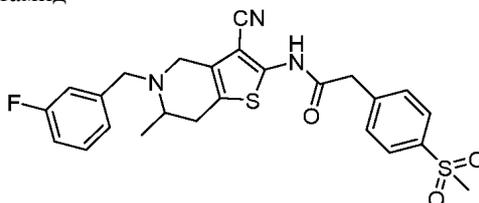
Пример 68: N-(3-циано-5-(2-циклогексилэтил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,51 (d, J=15,8 Гц, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,74 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,34 (dd, J=14,7, 3,2 Гц, 1H), 1,67 (t, J=14,7 Гц, 5H), 1,39-1,12 (m, 7H), 0,98-0,84 (m, 5H); LC-MS Rt 0,58 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,1; способ 7.

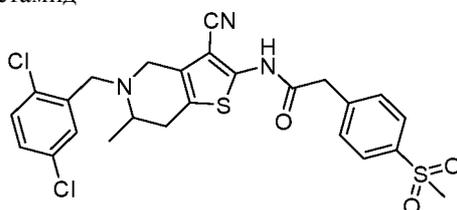
Примеры 69-70 получали способом, аналогичным способу примера 4 для ядра 2а (K₂CO₃, к.т., 16 ч), используя N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше).

Пример 69: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



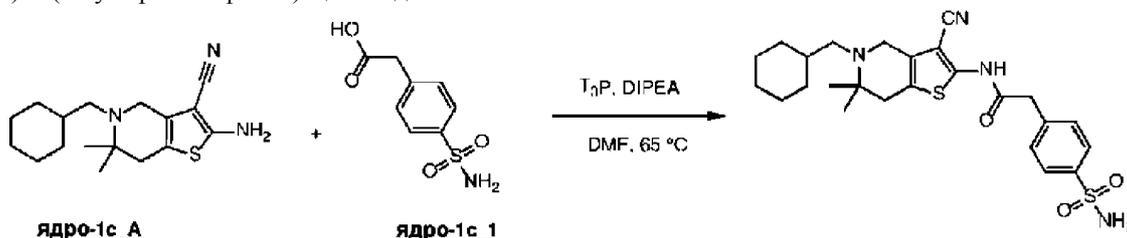
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,44 (d, J=6,7 Гц, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,83 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,41 (dd, J=16,1, 4,3 Гц, 1H), 1,05 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,69 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 498,0; способ 5.

Пример 70: N-(3-циано-5-(2,5-дихлорбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



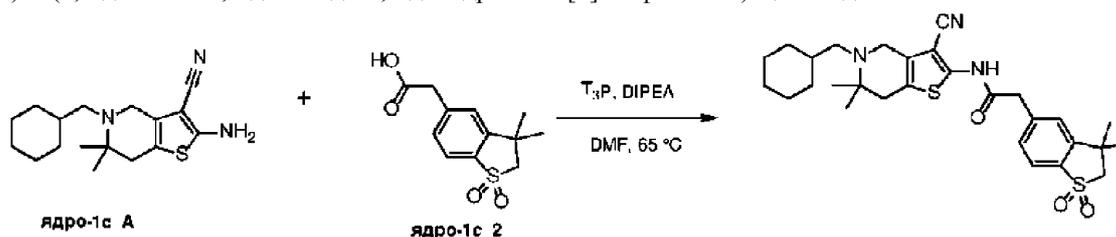
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=5,5, 2,8 Гц, 3H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,74 (d, J=2,5 Гц, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,81 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,41 (d, J=15,5 Гц, 1H), 1,07 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS Rt 1,02 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 548,0; способ 5.

Пример 71: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



К раствору 2-амино-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1с_A (1,15 г, 3,8 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли 2-(4-сульфамойлфенил)уксусную кислоту (1,23 г, 5,7 ммоль), DIPEA (982 мг, 7,6 ммоль) и раствор T₃P в EtOAc (4,84 г, 50% вес./вес., 7,6 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (15 мл×4). Органический слой концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (PE:EtOAc=10:1-2:1) с получением требуемого продукта (1,15 г, выход 60%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета; ЖХ-МС Rt 1,08 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 501,3; способ 1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,24 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 3H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 3H), 1,02 (s, 6H), 0,88-0,75 (m, 2H).

Пример 72: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)ацетамид

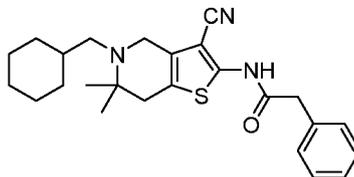


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу примера 1.0, заменяя 2-(4-сульфамойлфенил)уксусную кислоту ядро-1с_1 на 2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-

дигидробензо[*b*]тиофен-5-ил)уксусную кислоту ядро-1 с₂; выход 56%; ЖХ-МС Rt 0,76 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 540,1; способ 3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,64-7,49 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,89-0,89 (m, 25H).

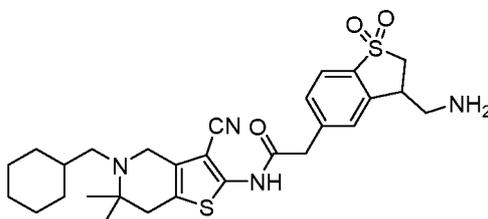
Примеры 73-77 были получены способом, аналогичным способу примера 1с.1, заменяя 2-(4-сульфамоилфенил)уксусную кислоту ядро-1с₁ на соответствующее производное кислоты.

Пример 73: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-фенилацетамид



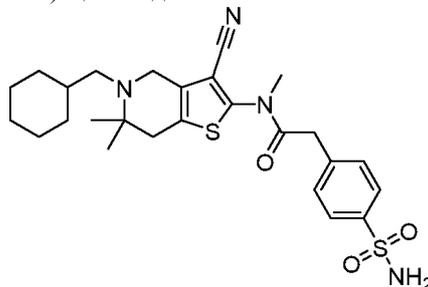
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,23 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H), 1,02 (s, 6H), 0,90-0,75 (m, 2H); LC-MS Rt 0,74 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 422,2; способ 3.

Пример 74: 2-(3-(аминометил)-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-5-ил)-N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамид



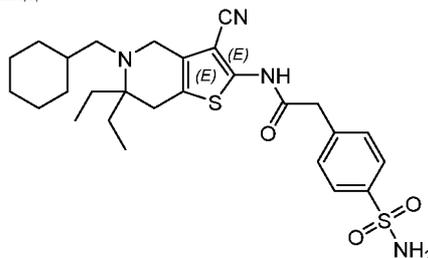
ЖХ-МС Rt 1,03 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 541,3; способ 3; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,62-3,48 (m, 3H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,32 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,82 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,46 (ddd, J=3,9, 7,1, 14,1 Гц, 1H), 1,37-1,16 (m, 4H), 1,11 (s, 6H), 0,94-0,83 (m, 2H).

Пример 75: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-N-метил-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



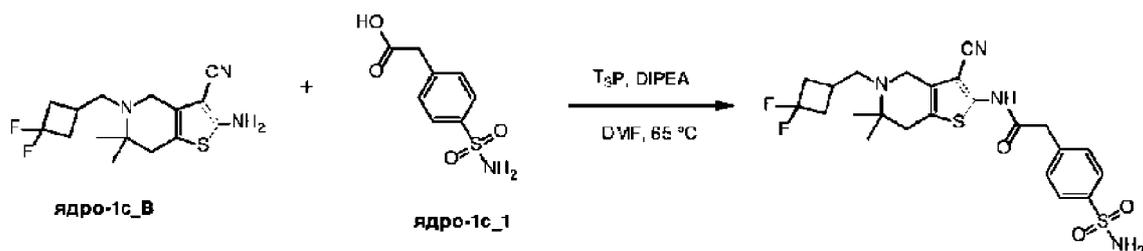
ЖХ-МС Rt 1,13 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 515,4; способ 3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93-7,79 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,73 (d, J=1,9 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,32 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,82 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,46 (dd, J=6,8 Гц, 3,6, 1H), 1,35-1,19 (m, 3H), 1,16 (s, 6H), 0,91-0,78 (m, 2H).

Пример 76: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диэтил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



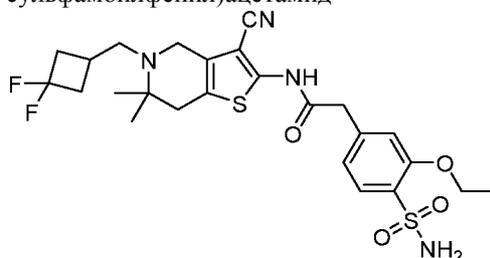
Выход 45%; ЖХ-МС Rt 1,17 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 529,2; способ 3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,57-1,85 (m, 5H), 1,31-1,50 (m, 5H), 1,04-1,27 (m, 3H), 0,55-0,97 (m, 8H).

Пример 77: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



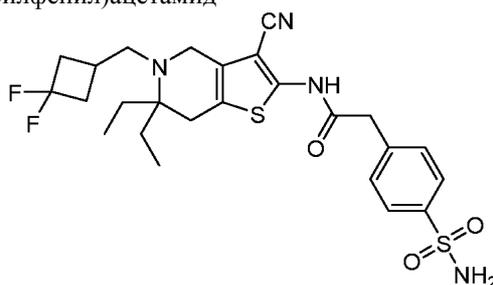
К 2-Амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрилу ядро-1с_В (200 мг, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-(4-сульфамойлфенил)уксусную кислоту (207 мг, 0,96 ммоль), DIPEA (165 мг, 1,28 ммоль) и раствор T₃P в EtOAc (815 мг, 1,28% ммоль, 50% вес./вес.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (10 мл×4). Органический слой концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE:EtOAc=1:1), получая N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (141,5 мг, выход 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС Rt 0,90 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 509,2; способ 1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,70-2,40 (m, 6H), 2,30-2,10 (m, 3H), 1,04 (s, 6H).

Пример 78: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этокси-4-сульфамойлфенил)ацетамид



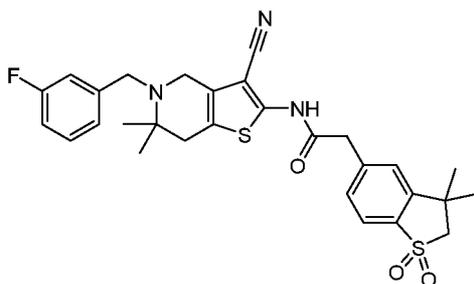
Пример 78 получали способом, аналогичным способу стадии 3, для 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1с_В с 2-(3-этокси-4-сульфамойлфенил)уксусной кислотой. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,38 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,24 (s, 4H), 1,05 (s, 6H); LC-MS Rt 0,61 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 553,1; способ 5.

Пример 79: N-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диэтил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



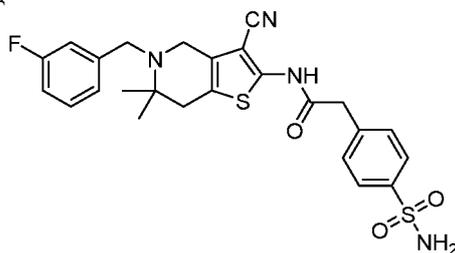
Примеры 79 были получены способом, аналогичным способу стадии 3 для промежуточного ядра-1с_В, заменяя 2-амино-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1с_А на 2-амино-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил ядро-1с_В. Выход 12%; ЖХ-МС Rt 1,02 мин, МС масса/заряд [M+H]⁺ 537,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,63-2,66 (m, 3H), 2,45-2,54 (m, 3H), 2,20-2,31 (m, 3H), 1,51-1,66 (m, 4H), 0,91 (t, J=7,6 Гц, 6H).

Пример 80: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[*b*]тиофен-5-ил)ацетамид



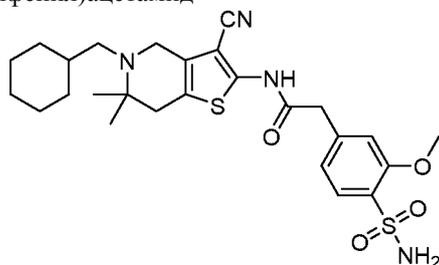
Пример 80 был получен способом, аналогичным способу примера 1с.1, путем замены 2-амино-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1с_С на 2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[б]тиофен-5-ил)уксусную кислоту ядра-1с_2. Выход 41%; ЖХ-МС Rt 1,05 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 552,3; способ 3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Пример 81: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



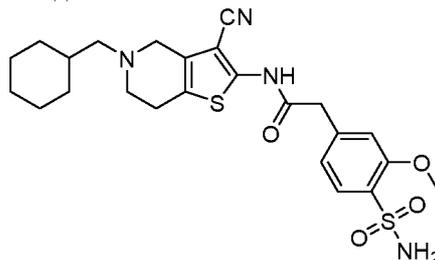
Пример 81 получали аналогичным способом, используя N-(3-циано-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,06 (td, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд $[M+H]^+$ 513,7; способ 5.

Пример 82: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



Пример 82 получали способом, аналогичным способу для ядра 2а (K_2CO_3 , к.т., 16 ч), с использованием N-(3-циано-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)ацетамида (ядра-1с_A14) с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,04-6,93 (m, 3H), 3,88 (d, J=8,4 Гц, 5H), 3,47 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,24 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,74 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,65 (d, J=13,3 Гц, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,27-1,10 (m, 3H), 1,02 (s, 6H), 0,81 (q, J=12,0, 10,0 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,64 мин, MS масса/заряд $[M+H]^+$ 531,2; способ 5.

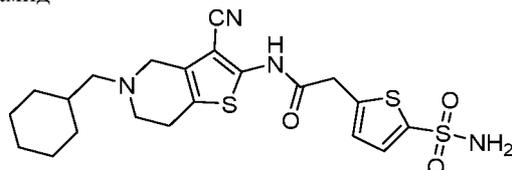
Пример 83: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)ацетамид



К раствору 2-амино-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила ядра-1а_В (600 мг, 2,2 ммоль) и 2-(3-метокси-4-сульфамоилфенил)уксусной кислоты ядра-1а_Е (809 мг,

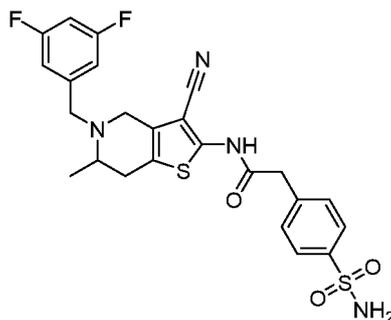
3,3 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (568 мг, 4,4 ммоль) и T₃P (2,1 г, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение 45 мин. Затем реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и добавляли Na₂CO₃, доводя pH до 8-9. Смесь экстрагировали, используя EtOAc (60 мл×3), органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Нечистый продукт промывали, используя MeOH, получая N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамилфенил)ацетамид примера 83 (315,0 мг, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета, и маточный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (NH₃·H₂O), получая еще одну партию примера 83 (232,0 мг, выход 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,29 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,75-1,72 (m, 6H), 1,27-1,09 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 2H); LC-MS Rt 0,67 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 503,1; способ 3.

Пример 84: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(5-сульфамилтиофен-2-ил)ацетамид



Пример 84 был получен способом, аналогичным способу примера 83, путем замены соответствующего производного кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,40 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J=3,7 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,31 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 4H), 1,28-1,12 (m, 3H), 0,91-0,79 (m, 2H); LC-MS Rt 0,62 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 479,0; способ 5.

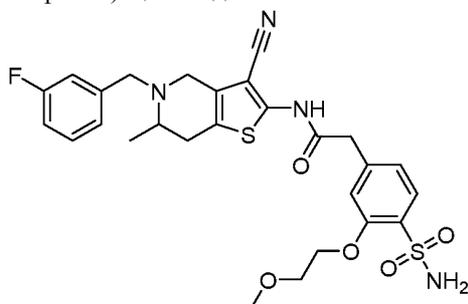
Пример 85: N-(3-циано-5-(3,5-дифторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамилфенил)ацетамид



Пример 85 был получен способом, аналогичным способу для ядра 2a (K₂CO₃, к.т., 15 ч), с использованием

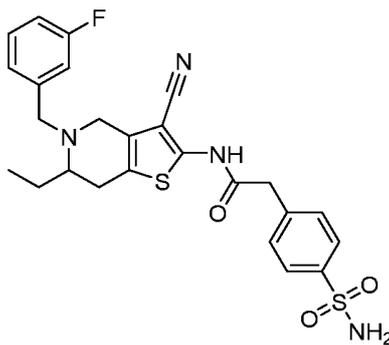
N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамилфенил)ацетамида (ядра-1b_B) с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,09-7,07 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (ABq, J=16,0 Гц, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,41 (dd, J=16,4, 4,0 Гц, 1H), 1,05 (s, 3H); LC-MS Rt 0,75 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 517,0; способ 5.

Пример 86: N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)-4-сульфамилфенил)ацетамид



Пример 86 был получен способом, аналогичным способу для ядра 2a (K₂CO₃, к.т., 18 ч), с использованием N-(3-циано-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)-4-сульфамилфенил)ацетамида с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,67 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, J=6,8 Гц, 2H), 6,83 (s, 2H), 4,27 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 1,05 (s, 3H); LC-MS Rt 0,68 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 573,1; способ 5.

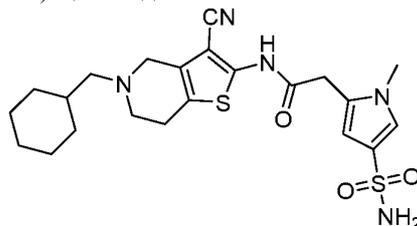
Пример 87: N-(3-циано-6-этил-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



Пример 87 был получен способом, аналогичным способу для ядра 2a (K_2CO_3 , к.т., 15 ч), с использованием

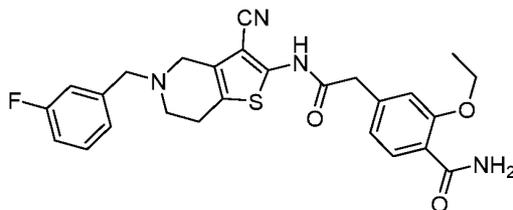
N-(3-циано-6-этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,90 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,66 (ABq, $J=14,0$ Гц, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); LC-MS Rt 0,72 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 513,0; способ 5.

Пример 88: N-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1-метил-4-сульфамойл-1H-пиррол-2-ил)ацетамид



Пример 88 был получен способом, аналогичным способу примера 83, путем замены соответствующего кислотного производного. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 7,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,67 (d, $J=3,4$ Гц, 4H), 2,31 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,81-1,47 (m, 7H), 1,20 (dtd, $J=20,7, 14,9, 13,5, 10,0$ Гц, 4H), 0,95-0,77 (m, 2H); LC-MS Rt 0,56 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 476,1; способ 5.

Пример 89: 4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксипензаамид



Стадия 1: трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-этокси-4-(этоксикарбонил)фенил)ацетидамо)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат.

К смеси ядра-1a_A2 (111 мг, 0,396 ммоль) и 2-(2-оксоиндолин-6-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,396 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли TEA (138 мкл, 0,991 ммоль) и T_3P (354 мкл, 0,595 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой ($\times 3$) соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с нормальной фазой, используя силикагель (растворитель: ц-гексан/EtOAc=от 1:0 до 0:1), получая продукт (143 мг, выход 56%). ЖХ-МС Rt 1,26 мин; MS масса/заряд $[M-H]^-$ 512,4; способ 5.

Стадия 2: этил-4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксипензаат.

К раствору трет-бутил-3-циано-2-(2-(3-этокси-4-(этоксикарбонил)фенил)ацетидамо)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (143 мг, 0,223 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (343 мкл, 4,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли в DMF и добавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (41,0 мкл, 0,334 ммоль) и Cs_2CO_3 (218 мг, 0,668 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Не-

очищенную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой (×3) соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с нормальной фазой, используя силикагель (растворитель: н-гексан/EtOAc=от 1:0 до 0:1), получая продукт (95 мг, выход 79%). ЖХ-МС Rt 0,89 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 522,2; способ 5.

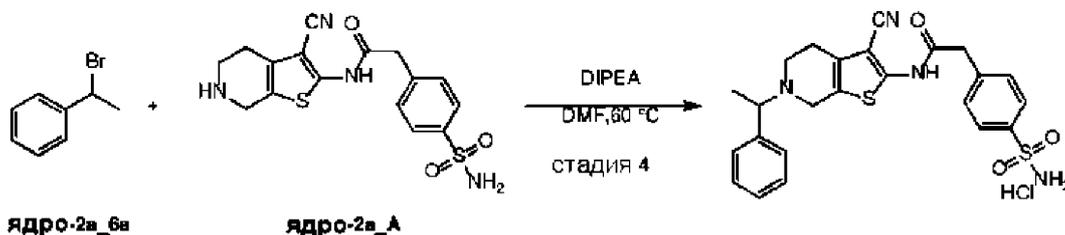
Стадия 3: 4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксibenзойная кислота.

В раствор этил 4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксibenзоата (72 мг, 0,138 ммоль) в THF (1,5 мл) и воде (1,5 мл) вносили LiOH (13,22 мг, 0,552 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение двух ночей. Смесь концентрировали в вакууме. Ее повторно растворяли в EtOAc и раствор промывали водной 1 М HCl. Затем органическую фазу извлекали и концентрировали, получая продукт (42 мг, выход 60%). ЖХ-МС Rt 0,72 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 494,1; способ 5.

Стадия 4: 4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксibenзамид.

4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксibenзойную кислоту (36 мг, 0,073 ммоль) и HATU (36,1 мг, 0,095 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Хлорид аммония (19,51 мг, 0,365 ммоль) вносили вместе с DIPEA (0,025 мл, 0,146 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой (×3) соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая продукт (6 мг, выход 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,17 (q, J=8,0 Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,39 (t, J=8,0 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,68 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 493,1; способ 5.

Пример 90: N-(3-циано-6-(1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамида гидрохлорид

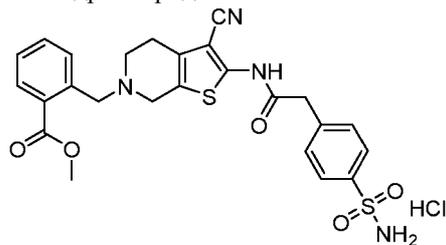


ядро-2a_6a
приобретенный

ядро-2a_A

К раствору (1-бромэтил)бензола ядра-2a_6a (63 мг, 0,34 моль) в DMF (10 мл) добавляли N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид (промежуточное ядро-2a_A) (100 мг, 0,26 моль) и DIPEA (100 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 60°C. Смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали, используя EtOAc (20 мл×3), промывали соляным раствором (60 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (HCl), получая N-(3-циано-6-(1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамида гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (31 мг, выход: 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,34-7,79 (m, 11H), 2,82-4,68 (m, 9H), 1,73 (d, J=2 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,907 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 481,1; способ 1.

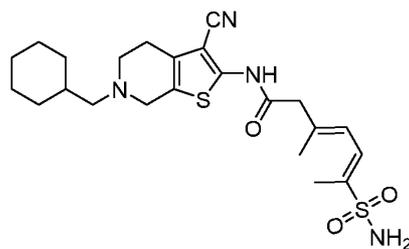
Пример 91: Метил-2-((3-циано-2-(2-(4-сульфамоилфенил)ацетида)-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6-(7H)-ил)метил)бензоата гидрохлорид



¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (br s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 8,12-8,11 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,80-7,67 (m, 6H), 7,51-7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (s, 2H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,38 (br s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,76-3,49 (m, 2H), 3,00 (m, 2H); LC-MS Rt 0,886 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 525,1, способ 1.

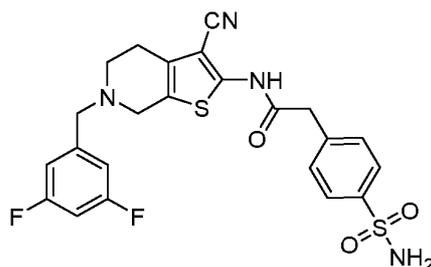
Пример 92: N-(3-циано-6-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-

сульфамоилфенил)ацетамид



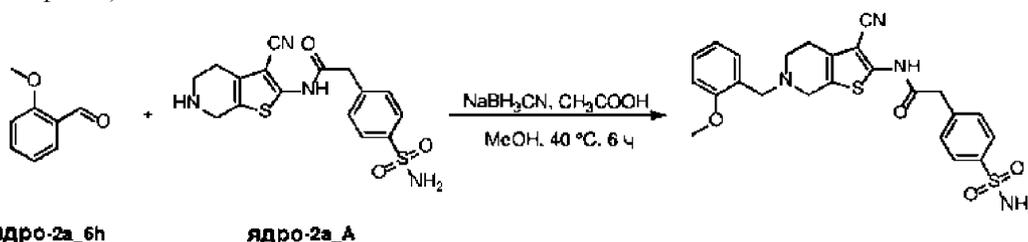
¹H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,88-7,87 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52-7,50 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,70-2,69 (br d, J=5,4 Гц, 2H), 2,37-2,36 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,83-1,80 (brd, J=14,1 Гц, 2H), 1,75-1,71 (brd, J=15,1 Гц, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,32-1,29 (br d, J=11,8 Гц, 3H), 0,98-0,89 (m, 2H); LC-MS: Rt 0,987 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 473,2; способ 1.

Пример 93: N-(3-циано-6-(3,5-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H); LC-MS Rt 0,686 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 503,0; способ 3.

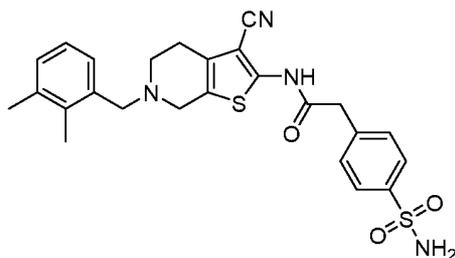
Пример 94: N-(3-циано-6-(2-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, заменяя 2,5-дихлорникотинальдегид ядро-2a_6g (пример 2, стадия 4) на N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид (промежуточное ядро-2a_A); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1 H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53-7,48 (m, 4H), 7,35 (s, 2H), 7,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,95-2,67 (m, 2H); LC-MS Rt 0,883 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 497,2; способ 1.

Примеры 95-97 были получены способом, аналогичным способу примера 2, путем замены N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамида (промежуточного соединения А) соответствующими производными альдегида (либо приобретенными, либо полученными, как описано выше).

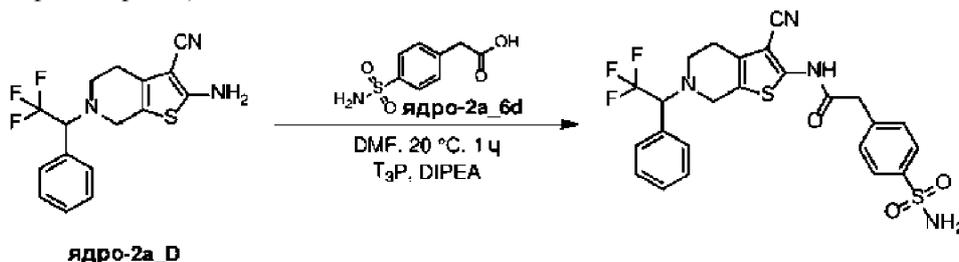
Пример 95: N-(3-циано-6-(2,3-диметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 10,77 (br s, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 4,52-4,31 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,66-3,51 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,28 (s, 6 H); LC-MS Rt 0,961 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 495,2; способ 1.

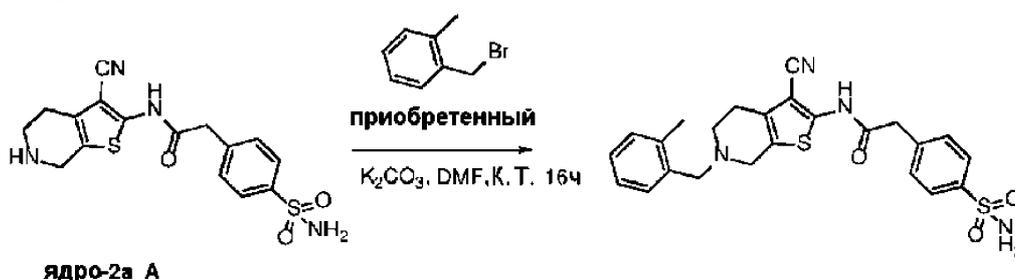
Пример 96: N-(3-циано-6-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид

ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



К раствору 2-амино-6-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное ядро-2a_D) (60 мг, 0,178 ммоль), 2-(4-сульфамойлфенил)уксусной кислоты ядра-2a_6d (60 мг, 0,267 ммоль), DIPEA (46 мг, 0,356 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли воды. Т₃Р (50% в EtOAc) (170 мг, 0,267 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до получения масла, разбавляли, используя EtOAc (100 мл), промывали водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали до желтого масла, которое очищали препаративной ВЭЖХ (основание), получая N-(3-циано-6-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (18 мг, выход: 18%) в виде твердого вещества желтого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (d, J=8,41 Гц, 2H), 7,37-7,59 (m, 7H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,66-3,84 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 1H), 2,56-2,72 (m, 2H); LC-MS Rt 0,945 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 535,1; способ 1.

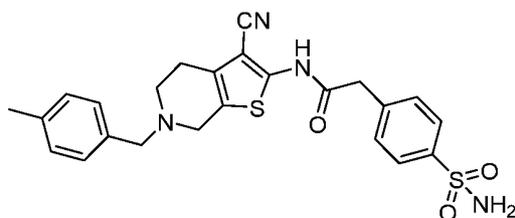
Пример 97: N-(3-циано-6-(2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



К раствору 1-(бромметил)-2-метилбензола (23,5 мг, 0,127 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (промежуточное соединение A) (50 мг, 0,106 ммоль) и K₂CO₃ (58,4 мг, 0,422 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Смесь гасили водой (2×10 мл), экстрагировали, используя EtOAc (20 мл×3), промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали до неочищенного твердого вещества, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая N-(3-циано-6-(2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (20,9 мг, выход: 40%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,25 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,75 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). LC-MS Rt 0,60 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 481,1.

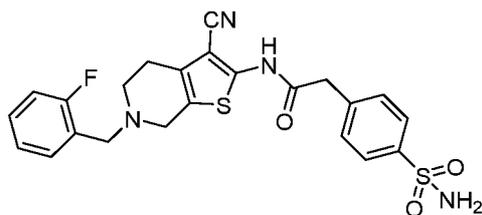
Примеры 98-116 были получены способом, аналогичным способу примера 4,0, используя N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид (ядро-2a_A) с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше).

Пример 98: N-(3-циано-6-(4-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



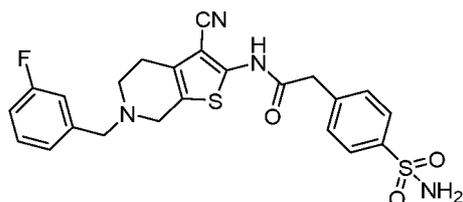
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J=7,8 Гц, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,70 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,53 (d, J=6,7 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H); LC-MS Rt 0,68 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 481,1.

Пример 99: N-(3-циано-6-(2-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



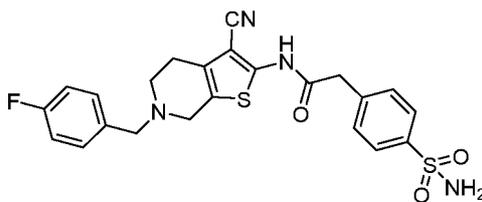
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,31 (s, 3H), 7,25-7,10 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,59 (s, 2H); LC-MS Rt 0,56 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,1

Пример 100: N-(3-циано-6-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



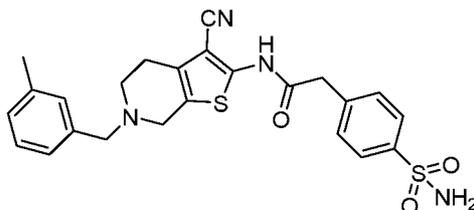
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,13 (dt, $J=30,6, 7,7$ Гц, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 2H); LC-MS Rt 0,57 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,1.

Пример 101: N-(3-циано-6-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



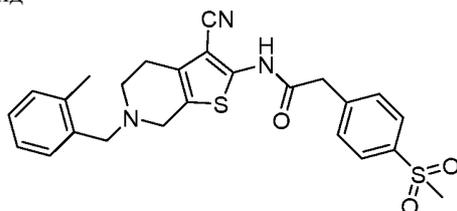
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42-7,26 (m, 4H), 7,15 (t, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,73 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,59 (d, $J=5,2$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,54 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,1.

Пример 102: N-(3-циано-6-(3-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



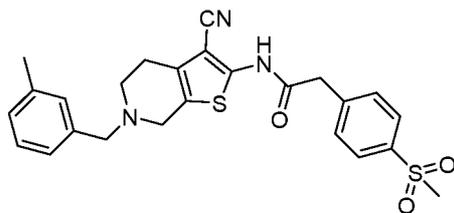
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,25-7,03 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); LC-MS Rt 0,60 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,1.

Пример 103: N-(3-циано-6-(2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



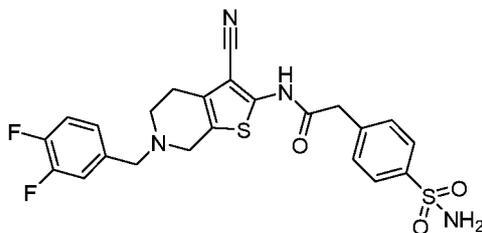
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91-7,86 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,47 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,57 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,31 (s, 3H); LC-MS Rt 0,64 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,1.

Пример 104: N-(3-циано-6-(3-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



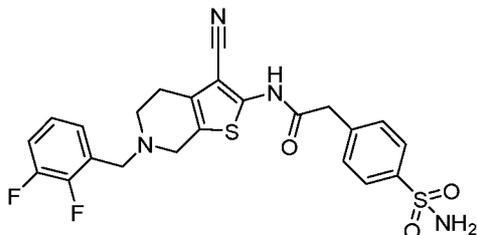
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91-7,86 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,21 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,73 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); LC-MS Rt 0,64 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,1.

Пример 105: N-(3-циано-6-(3,4-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



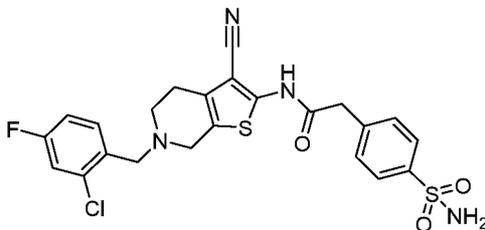
ЖХ-МС Rt 0,67 мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0.

Пример 106: N-(3-циано-6-(2,3-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



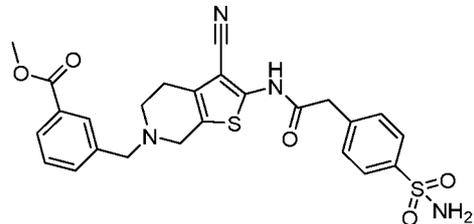
ЖХ-МС Rt 0,67 мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0.

Пример 107: N-(6-(2-хлор-4-фторбензил)-3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



ЖХ-МС Rt 0,73 мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,1.

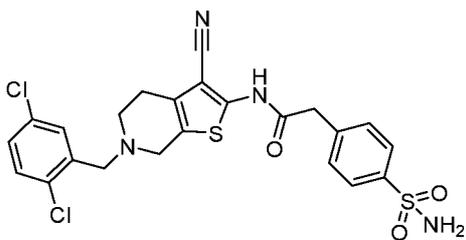
Пример 108: Метил-3-((3-циано-2-(2-(4-сульфамоилфенил)ацетидамо)-4,7-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6-(5H)-ил)метил)бензоат



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,31 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 1,24 (s, 2H). LC-MS Rt 0,58 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,1.

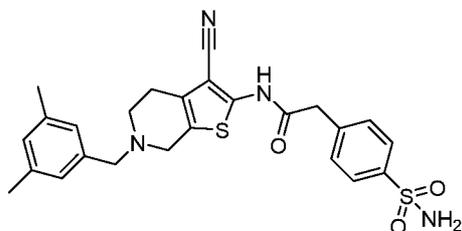
Пример 109: N-(3-циано-6-(2,5-дихлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид

041825



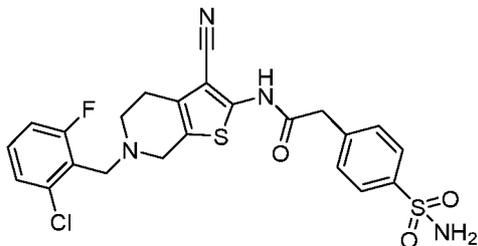
ЖХ-МС Rt 0,91 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 536,9.

Пример 110: N-(3-циано-6-(3,5-диметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



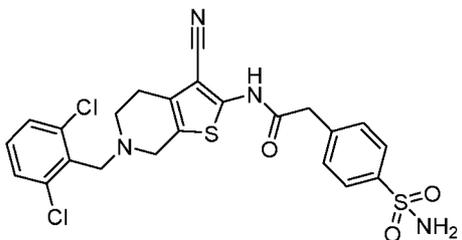
ЖХ-МС Rt 0,66 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 595,1.

Пример 111: N-(6-(2-хлор-6-фторбензил)-3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



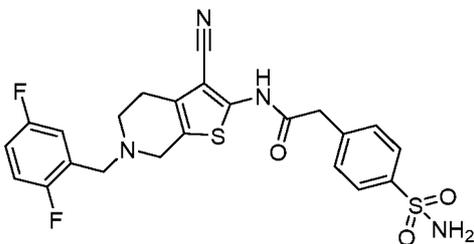
ЖХ-МС Rt 0,75 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 520,1.

Пример 112: N-(3-циано-6-(2,6-дихлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



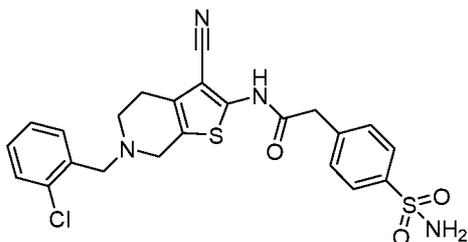
ЖХ-МС Rt 0,86 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 537,1.

Пример 113: N-(3-циано-6-(2,5-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



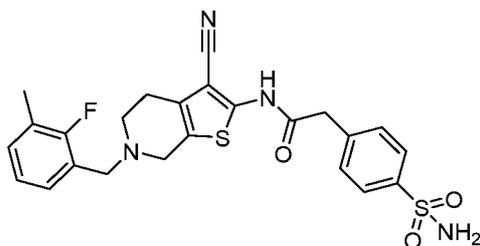
ЖХ-МС Rt 0,66 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 503,1.

Пример 114: N-(6-(2-хлорбензил)-3-циано-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



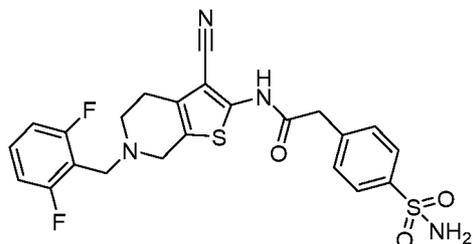
ЖХ-МС Rt 0,67 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 501,1.

Пример 115: N-(3-циано-6-(2-фтор-3-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



ЖХ-МС Rt 0,62 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$ 499,1.

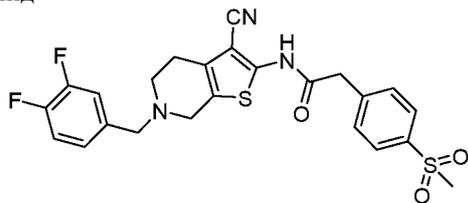
Пример 116: N-(3-циано-6-(2,6-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,31 (s, 2H), 7,16 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,38 (s, 6H), 2,75-2,60 (m, 2H); LC-MS Rt 0,64 мин, MS масса/заряд $[M+H]^+$ 503,1.

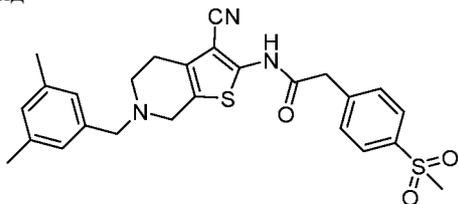
Примеры 117-121 были получены способом, аналогичным способу примера 4, используя N-3-циано-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше).

Пример 117: N-(3-циано-6-(3,4-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



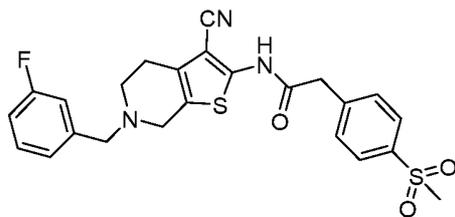
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,74 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,59 (s, 2H); LC-MS Rt 0,69 мин, MS масса/заряд $[M+H]^+$ 502,0.

Пример 118: N-(3-циано-6-(3,5-диметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



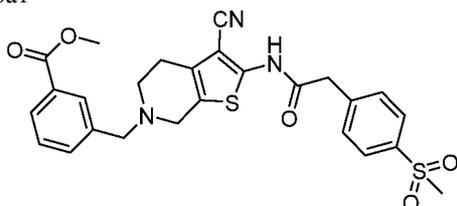
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,92-7,84 (m, 2H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=17,4$ Гц, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,72 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,57 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,25 (s, 6H); LC-MS Rt 0,71 мин, MS масса/заряд $[M+H]^+$ 494,0.

Пример 119: N-(3-циано-6-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



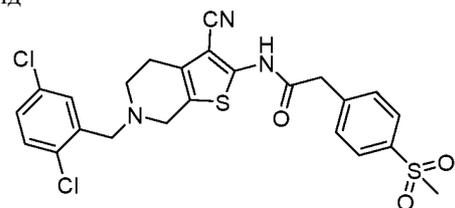
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,21-6,98 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,74 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,59 (d, J=5,3 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,65 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 484,0.

Пример 120: метил-3-((3-циано-2-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетиамидо)-4,7-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(5H)-ил)метил)бензоат



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,87 (td, J=6,2, 1,6 Гц, 3H), 7,59 (dd, J=15,9, 8,1 Гц, 3H), 7,49 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,59 (d, J=5,3 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,64 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 524,1.

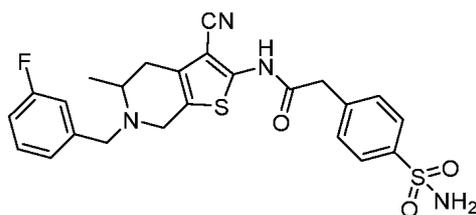
Пример 121: N-(3-циано-6-(2,5-дихлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,81 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,62 (d, J=5,3 Гц, 2H); LC-MS Rt 0,98 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 535,8.

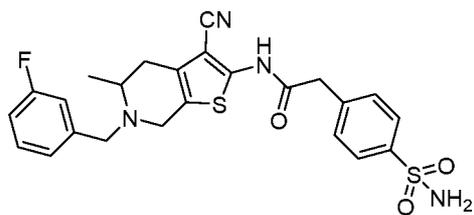
Примеры 122-123 получали способом, аналогичным способу примера 4.0 для ядра 2a (K₂CO₃, к.т., 16 ч), используя N-(3-циано-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид с соответствующим галоидным производным (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше).

Пример 122: N-(3-циано-6-(3-фторбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



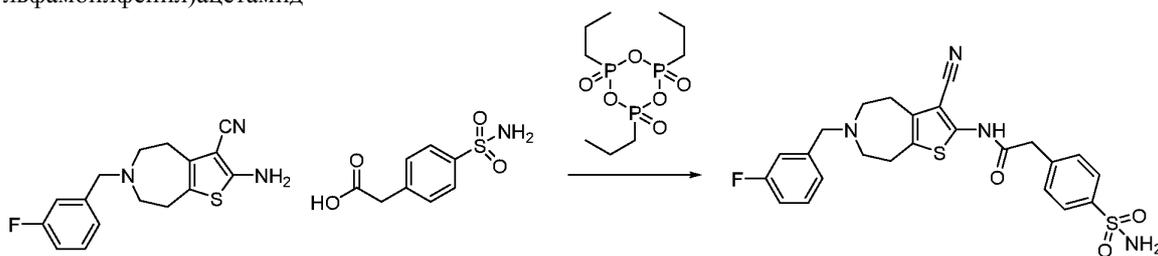
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (s, 3H), 7,21-6,99 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,71-3,51 (m, 4H), 3,18 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,74 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,34 (d, J=14,7 Гц, 1H), 1,10 (d, J=6,2 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 499,0.

Пример 123: N-(3-циано-6-(3-фторбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамид



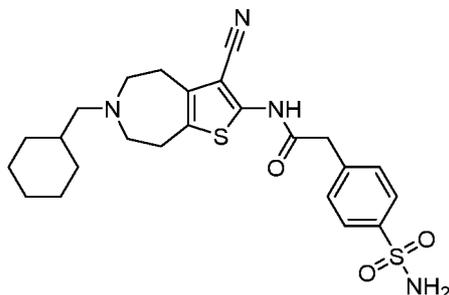
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,14 (t, J=8,2 Гц, 2H), 7,06 (t, J=8,3 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,71-3,53 (m, 4H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд [M+H]⁺ 499,0.

Пример 124: N-(3-циано-6-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



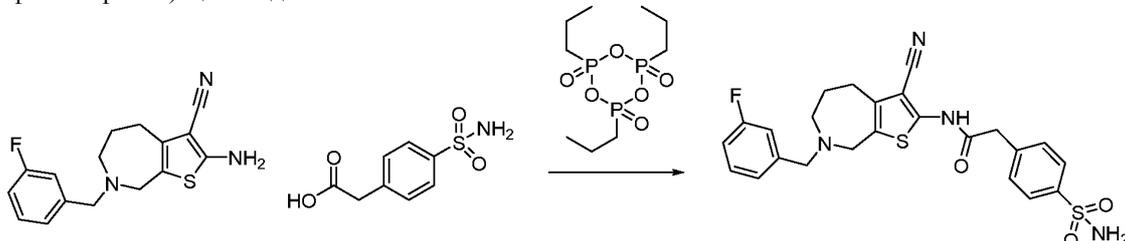
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,07 (td, $J=8,3$, 1,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,81-2,64 (m, 8H); LC-MS Rt 0,53 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,4.

Пример 125: N-(3-циано-6-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-d]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



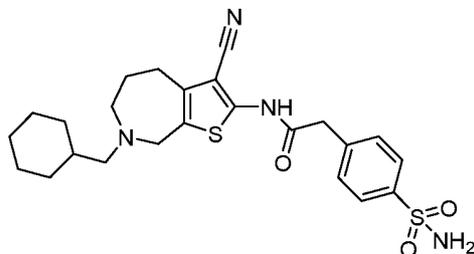
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,74 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,77-2,64 (m, 8H), 2,33 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,75 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J=13,0$ Гц, 3H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,28-1,11 (m, 3H), 0,84 (q, $J=11,8$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,62 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,1.

Пример 126: N-(3-циано-7-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



Пример 126 получали аналогичным способом, используя 2-амино-7-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил с соответствующим производным кислоты (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,13-7,00 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,83-2,70 (m, 2H), 1,67 (s, 2H); LC-MS Rt 0,58 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,6.

Пример 127: N-(3-циано-7-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамоилфенил)ацетамид



Пример 127 получали аналогичным способом, используя 2-амино-7-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-c]азепин-3-карбонитрил с соответствующим производным кислоты (либо приобретенным, либо полученным, как описано выше). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,74 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,13 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J=18,4$ Гц, 7H), 1,25-1,13 (m, 4H), 0,79 (t, $J=11,6$ Гц, 2H); LC-MS Rt 0,63 мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,1.

Иммунодетекция Flavivirus на базе высокодетализированной микроскопии клеток (HCI-CFI).

Клетки A549 (7×10^3 клеток на лунку) в 384-луночном планшете инфицировали штаммом DENV-2 (MY97-10340) при MOI, равном 0,3. Затем клетки обрабатывали 3-кратными 10-точечными серийными разведениями исследуемого соединения. Через 48 ч клетки фиксировали параформальдегидом, и вирусный белок E детектировали антителом 4G2, меченым Dylight™ 488 (GenScript). Ядра клеток окрашивали, используя Draq5 (Pierce/Thermo), и изображения получали в системе визуализации Opera (Perkin Elmer). Кривую зависимости доза-ответ строили для расчета эффективной концентрации соединения, необходимой для снижения экспрессии белка E на 50% (EC₅₀) с помощью GraphPad Prism. Полученные значения EC₅₀ приведены в табл. 1 ниже: ≥ 1 мкМ; $1 \text{ мкМ} > ++ \geq 0,1 \text{ мкМ}$; $0,1 \text{ мкМ} > +++$.

Таблица 1. Данные IC₅₀ для денге

Пример №	Вирус денге 1 MY97-10245 в A549 с использованием HCI [ингибитор/ IC ₅₀] Квалифицированный AC ₅₀	Вирус денге 2 MY97-10340 в A549 с использованием HCI [ингибитор/ IC ₅₀] Квалифицированный AC ₅₀	Вирус денге 3 MY05-34640-WT- C6/36 в A549 с использованием HCI [ингибитор/ IC ₅₀] Квалифицированный AC ₅₀	Вирус денге 4 MY01-22713 в A549 с использованием HCI [ингибитор/ IC ₅₀] Квалифицированный AC ₅₀
1	+	++	++	++
2	+	++	++	++
3	++	+++	+++	+++
4	++	+++	++	+++
5	++	+++	+++	+++
6	++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++
8	+	++	++	++
9	++	+++	+++	+++
10	++	+++	+++	+++
11	+++	++	+++	+++
12	+++	+++	+++	+++
13	++	++	++	++
14	++	++	++	++
15	++	++	++	++
16	++	+++	+++	+++
17	++	+++	+++	+++
18	+++	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++	+++
20	+	++	+	+

21	+++	+++	+++	+++
22	++	+++	+++	+++
23	++	++	+++	++
24	++	++	+++	++
25	++	+++	+++	+++
26	+	+	+	+
27	++	+++	+++	+++
28	++	++	+++	+++
29	++	+++	+++	+++
30	++	+++	+++	+++
31	+	++	++	++
32	++	++	+++	+++
33	++	++	+++	+++
34	+	+	++	++
35	+	++	++	++
36	+	++	++	++
37	++	+++	+++	+++
38	+	++	++	++
39	+	+	++	++
40	+	++	++	++
41	+	++	++	++
42	++	+++	+++	+++
43	++	+++	+++	+++
44	+	++	++	++
45	+	+	++	++
46	++	++	++	++
47	++	+++	+++	++
48	+	+	+	+
49	+	++	++	+
50	++	++	++	++
51	++	++	++	++
52	+	++	++	++
53	++	+++	+++	+++
54 (Пик-	++	+++	+++	+++

1)				
55 (Пик-2)	++	+++	+++	+++
56	+	++	++	+++
57	+	++	+	++
58	++	+++	+++	+++
59	+	++	++	++
60	+	++	++	++
61	+	++	+	+
62	++	+++	+++	+++
63	+	++	++	++
64	+++	+++	+++	+++
65	++	+++	+++	+++
66	++	+++	+++	+++
67	+	+++	+++	+++
68	++	+++	+++	+++
69	++	+++	+++	+++
70	++	+++	+++	+++
71	+++	+++	+++	+++
72	+++	+++	+++	+++
73	++	++	++	++
74	++	++	++	++
75	+	+	+	+
76	+++	+++	+++	+++
77	++	+++	+++	+++
78	++	+++	+++	+++
79	+++	+++	+++	+++
80	++	+++	+++	+++
81	++	+++	+++	+++
82	+++	+++	+++	+++
83	+++	+++	+++	+++
84	+++	+++	+++	+++
85	++	+++	+++	+++
86	++	+++	+++	+++

87	++	+++	+++	+++
88	++	+++	+++	+++
89	++	++	++	++
90	+	++	++	++
91		+	+	++
92	++	+++	++	+++
93	++	+++	+++	+++
94	+	+	++	++
95	++	++	+++	+++
96	++	+++	+++	+++
97	++	++	++	++
98	+	++	++	++
99	+	++	++	++
101	++	++	++	+++
102	+	++	++	++
103	++	++	++	++
104	+	++	++	+++
105	+	++	++	++
106	++	+++	+++	+++
107	++	++	++	+++
108	++	+++	+++	+++
109	+	++	++	++
110	++	+++	+++	+++
111	++	+++	+++	+++
112	+	++	++	+++
113	++	+++	+++	+++
114	++	++	++	+++
115	++	+++	+++	+++
116	++	+++	+++	+++
117	++	++	++	+++
118	+	++	++	++
119	+	++	+++	+++
120	+	++	++	+++
121	+	++	+	++
122	+	+++	++	+++
123	+	++	++	++
124	++	++	+++	+++
125	+	++	++	++
126	++	++	++	+++
127	+	++	++	++

Противовирусная эффективность *in vivo* на мышинной модели денге.

Мышей AG129 (без рецепторов IFN- α/β и IFN- γ (Schul, W. et al. 2007. J. Infect. Dis., 195, 665-74)) получали из Biological Resource Center (BRC), Сингапур. Использовали самцов и самок мышей AG129 в возрасте от 8 до 14 недель (массой 20-30 граммов, n=6 в группе). Заражение DENV-2 (штамм TSV01) производили внутрибрюшинно (500 мкл, $1,4 \times 10^7$ БОЕ/мл). Штамм DENV-2 TSV01 использовали в мышинной модели и размножали в клетках комаров C6/36. Составы готовили (% вес./вес.) либо в 0,5% метилцеллю-

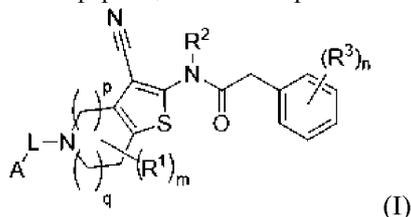
лозы, 0,5% Tween и 99,0% деионизированной воды, либо в 20% полиэтиленгликоля (PEG300), 10% Streptophog RH40 и 70% 100 мМ цитратного буфера с pH 3 (% об./об.). Соединения вводили сразу после заражения через желудочный зонд в течение 3 дней подряд. Конечный образец крови (антикоагулянт: K2EDTA) был получен для считывания вирусемии с помощью qRT-PCR, как описано ранее (Santiago, G.A. et al. 2013. PLoSNegl. Trop. Dis., 7, e2311).

Таблица 2 Противовирусная эффективность *in vivo* N-замещенных производных тетрагидропиридина на мышинной модели денге

Пример №	Доза/схема	Log снижение вирусемии DENV-2
53	100 мг/кг 1 раз в день	1,06
53	100 мг/кг 2 раза в день	1,78
53	30 мг/кг 2 раза в день	0,80
71	10 мг/кг 2 раза в день	0,51
71	30 мг/кг 2 раза в день	1,45
71	60 мг/кг 1 раз в день	1,54
71	180 мг/кг, разовая доза	1,49
71	100 мг/кг 2 раза в день	3,0
77	30 мг/кг 2 раза в день	0,62
83	30 мг/кг 2 раза в день	0,60
83	100 мг/кг 1 раз в день	0,94
100	100 мг/кг 2 раза в день	1,50
109	100 мг/кг 2 раза в день	1,60

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где А представляет собой фенил или 3-6-членный циклоалкил, где 3-6-членный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами, и где фенил замещен 1-2 заместителями, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкоксила и галогена;

L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-;

каждый R^1 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил;

R^2 представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^3 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-CN$, $-C_{1-4}$ алкоксила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, галогена, $-C(O)NR^{3c}R^{3d}$, $-P(O)(OR^{3i})(R^{3j})$, $-S(O)_2R^{3k}$, $-S(O)_2NR^{3l}R^{3m}$ и $-NR^{3u}S(O)_2R^{3v}$, где каждый из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкоксила и $-C_{1-6}$ галогеналкила независимо необязательно замещен гидроксилом, $-NR^{3w}R^{3x}$, $-C_{1-4}$ алкоксилем, $-S(O)_2NR^{3y}R^{3z}$ или $-S(O)_2R^{3a2}$; где каждый из R^{3w} , R^{3x} , R^{3y} и R^{3z} независимо представляет собой H, и R^{3a2} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, или

любые два R^3 могут объединяться с одним атомом, образуя 5-6-членный конденсированный гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит один или два гетероатома, выбранных из N и S(O)₂, и где гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ аминоалкила;

каждый из R^{3c} , R^{3d} , R^{3i} , R^{3j} , R^{3k} , R^{3l} , R^{3m} , R^{3u} , R^{3v} независимо выбран из H и $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый из R^{3l} и R^{3m} независимо выбран из H и $-C_{1-6}$ алкила, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно дополнительно замещен 3-6-членным циклоалкилом, и где 3-6-членный циклоалкильный заместитель необязательно дополнительно замещен 1-2 атомами галогена;

p принимает значения 1, 2 или 3;

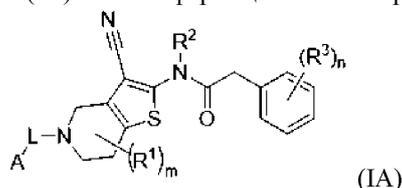
q принимает значения 0 или 1;

m принимает значения 0, 1 или 2; и

n принимает значения 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 1.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 2.
 4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 0.
 5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 1.
 6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль



где А представляет собой фенил или 3-6-членный циклоалкил, где 3-6-членный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами, и где фенил замещен 1-2 заместителями, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкоксила и галогена;

L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-;

каждый R^1 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил;

R^2 представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^3 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-CN$, $-C_{1-4}$ алкоксила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, галогена, $-C(O)NR^{3c}R^{3d}$, $-P(O)(OR^{3i})(R^{3j})$, $-S(O)_2R^{3k}$, $-S(O)_2NR^{3l}R^{3m}$ и $-NR^{3u}S(O)_2R^{3v}$, где каждый из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкоксила и $-C_{1-6}$ галогеналкила независимо необязательно замещен гидроксилом, $-NR^{3w}R^{3x}$, $-C_{1-4}$ алкоксилем, $-S(O)_2NR^{3y}R^{3z}$ или $-S(O)_2R^{3a2}$; где каждый из R^{3w} , R^{3x} , R^{3y} и R^{3z} независимо представляет собой H, и R^{3a2} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, или

любые два R^3 могут объединяться с одним атомом, образуя 5-6-членный конденсированный гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит один или два гетероатома, выбранных из N и S(O)₂, и где гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-4}$ аминоалкила;

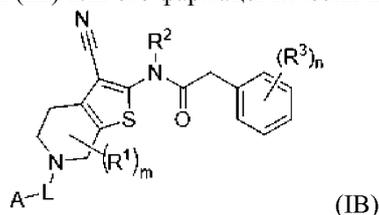
каждый из R^{3c} , R^{3d} , R^{3i} , R^{3j} , R^{3k} , R^{3l} , R^{3m} , R^{3u} , R^{3v} независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый из R^{3l} и R^{3m} независимо выбран из H и $-C_{1-6}$ алкила, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно дополнительно замещен 3-6-членным циклоалкилом, и где 3-6-членный циклоалкильный заместитель необязательно дополнительно замещен 1-2 атомами галогена;

m принимает значения 0, 1 или 2;

n принимает значения 0, 1 или 2.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль



где А представляет собой фенил или 3-6-членный циклоалкил, где 3-6-членный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами, и где фенил замещен 1-2 заместителями, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкоксила и галогена;

L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-;

каждый R^1 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил;

R^2 представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^3 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-CN$, $-C_{1-4}$ алкоксила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, галогена, $-C(O)NR^{3c}R^{3d}$, $-P(O)(OR^{3i})(R^{3j})$, $-S(O)_2R^{3k}$, $-S(O)_2NR^{3l}R^{3m}$ и $-NR^{3u}S(O)_2R^{3v}$, где каждый из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкоксила и $-C_{1-6}$ галогеналкила независимо необязательно замещен гидроксилом, $-NR^{3w}R^{3x}$, $-C_{1-4}$ алкоксилем, $-S(O)_2NR^{3y}R^{3z}$ или $-S(O)_2R^{3a2}$; где каждый из R^{3w} , R^{3x} , R^{3y} и R^{3z} независимо представляет собой H, и R^{3a2} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, или

любые два R^3 могут объединяться с одним атомом, образуя 5-6-членный конденсированный гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит один или два гетероатома, выбранных из N и S(O)₂, и где гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-4}$ аминоалкила;

каждый из R^{3c} , R^{3d} , R^{3i} , R^{3j} , R^{3k} , R^{3l} , R^{3m} , R^{3u} , R^{3v} независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый из R^{3l} и R^{3m} независимо выбран из H и $-C_{1-6}$ алкила, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно дополнительно замещен 3-6-членным циклоалкилом, и где 3-6-членный циклоалкильный заместитель необязательно дополнительно замещен 1-2 атомами галогена;

m принимает значения 0, 1 или 2;

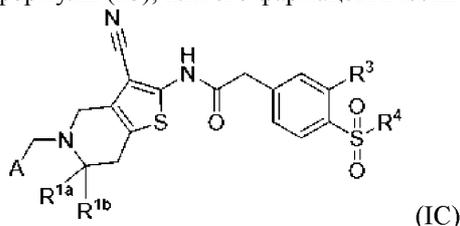
n принимает значения 0, 1 или 2.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или CH_3 .

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один R^3 представляет собой $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2NH-CH_2$ -циклобутил, $-S(O)_2NH-CH_2$ -циклопентил, $-S(O)_2NH-CH_2$ -циклогексил, $-S(O)_2NH-CH_2$ -дифторциклобутил, $-S(O)_2CH_3$ и $-S(O)_2CHF_2$.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IC), или его фармацевтически приемлемую соль



где A такой, как определен в п.1;

R^{1a} и R^{1b} независимо выбраны из $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$;

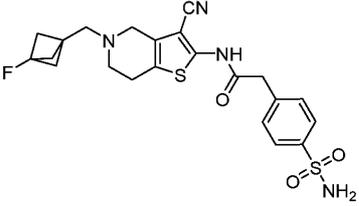
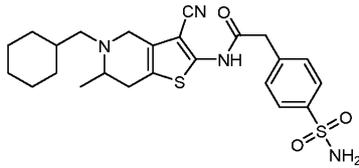
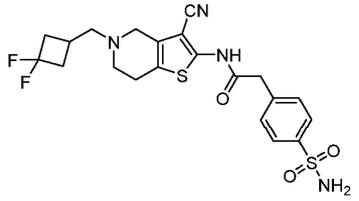
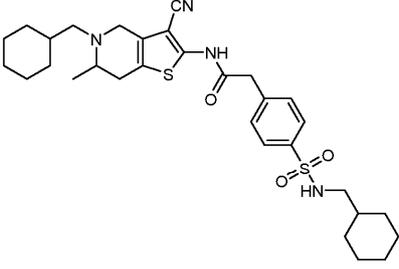
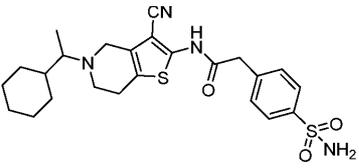
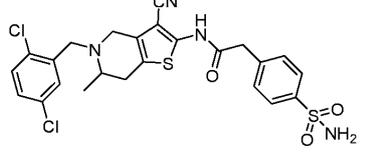
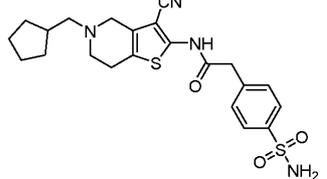
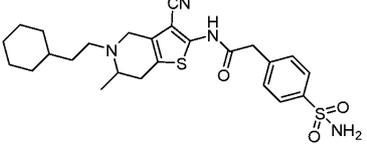
R^3 представляет собой $-H$, $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_3$; и

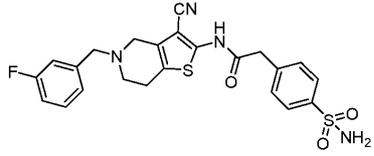
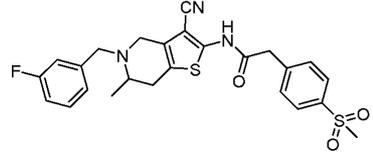
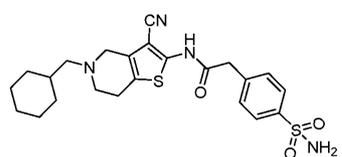
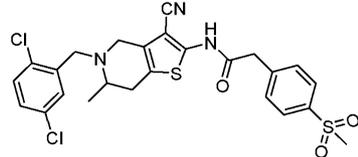
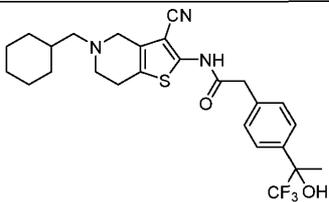
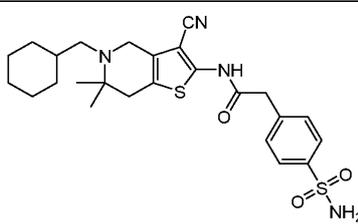
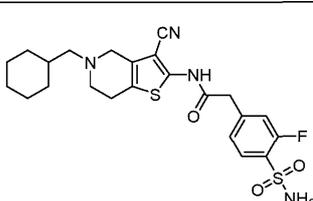
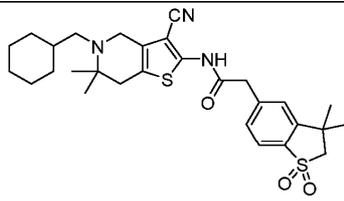
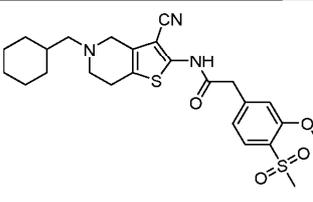
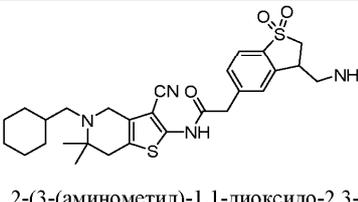
R^4 выбран из $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-NH-CH_2$ -циклобутила, $-NH-CH_2$ -циклопентила, $-NH-CH_2$ -циклогексила, $-NH-CH_2$ -дифторциклобутила, $-CH_3$ и $-CHF_2$ или объединяется с R^3 с образованием 1,1-диоксидо-2,3-дигидрофенильного или 1,1-диоксидо-2,3-дигидроизотиазолильного кольца.

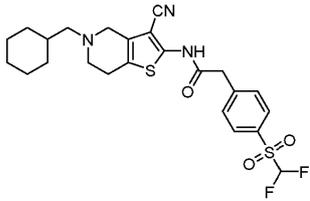
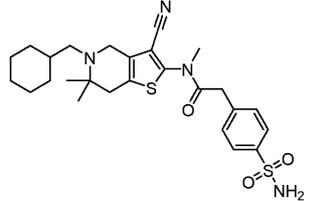
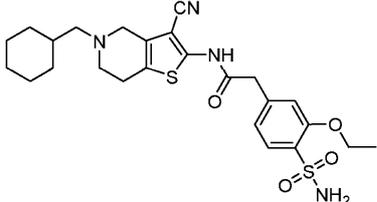
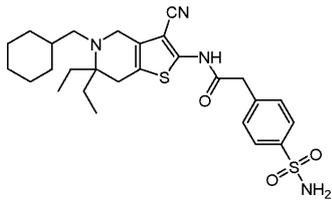
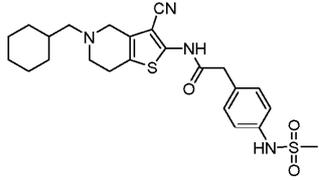
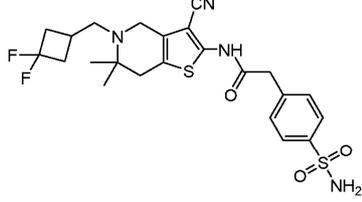
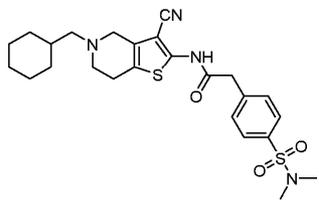
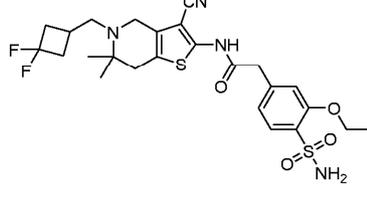
12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой фенил, где фенил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из F и Cl.

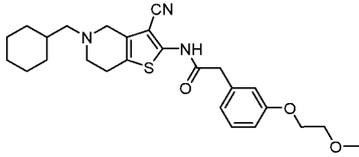
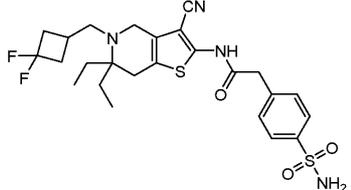
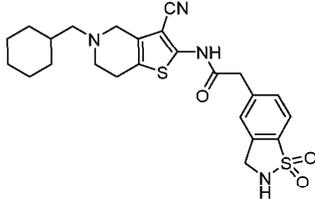
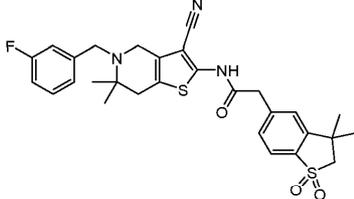
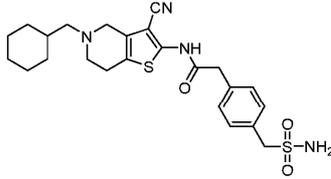
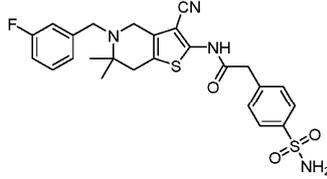
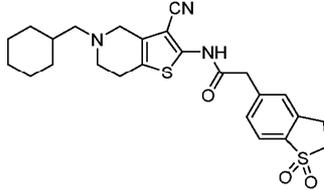
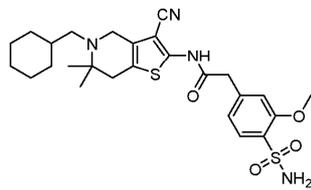
13. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбран из циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентанила, каждый из которых необязательно замещен F или Cl.

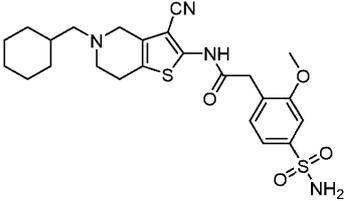
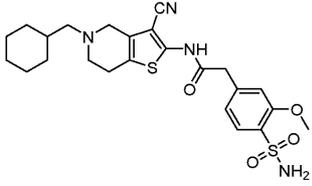
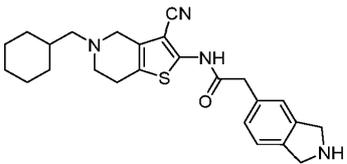
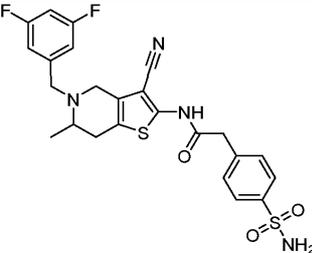
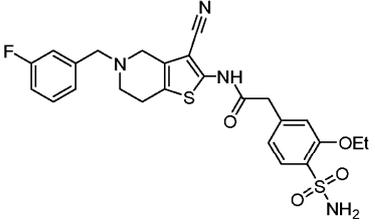
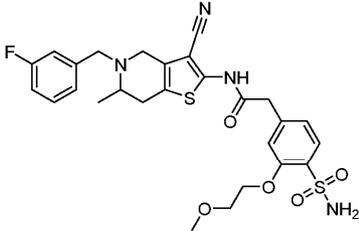
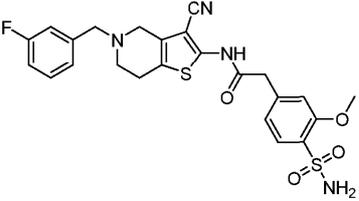
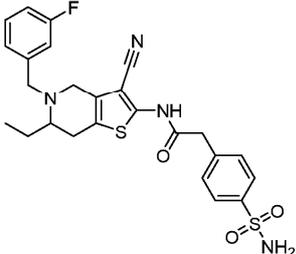
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

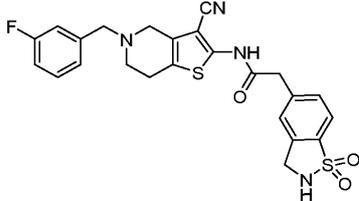
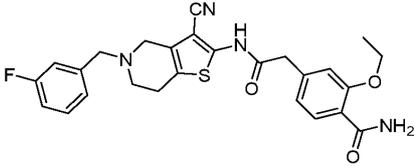
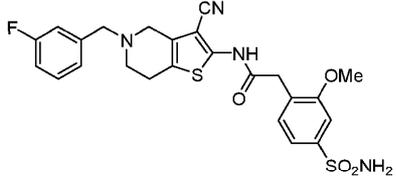
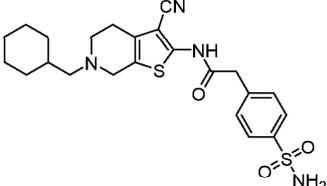
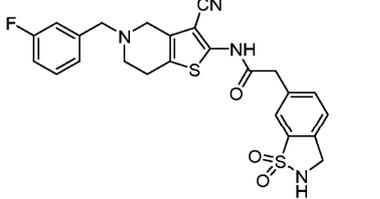
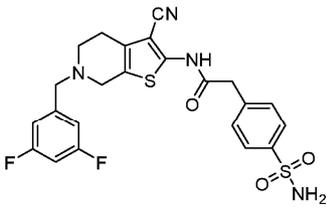
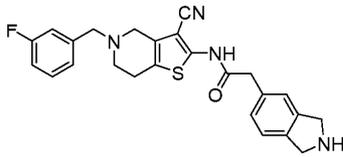
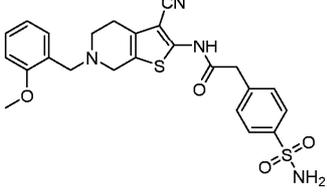
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3-фторбисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(<i>N</i>-(циклогексилметил)сульфамонл)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(1-циклогексилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(2,5-дихлорбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклопентилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(2-циклогексилэтил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>

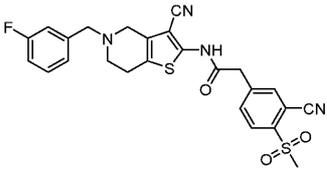
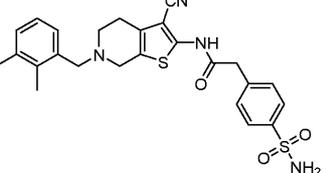
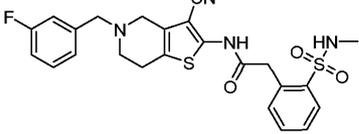
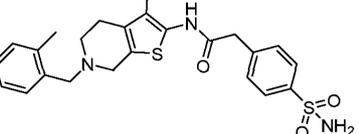
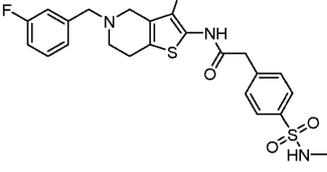
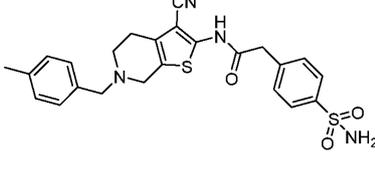
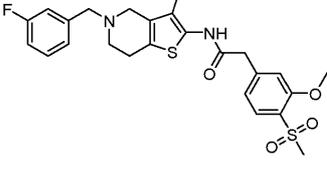
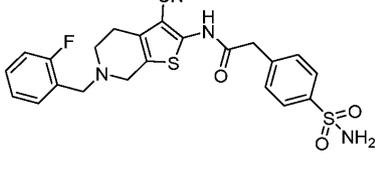
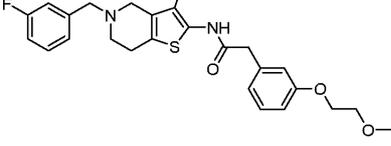
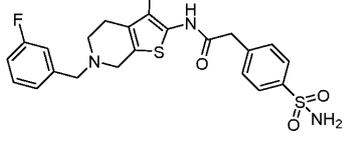
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(2,5-дихлорбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-фтор-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен-5-ил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>	 <p>2-(3-(аминометил)-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен-5-ил)-<i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамида</p>

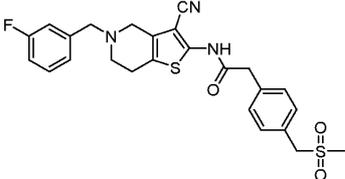
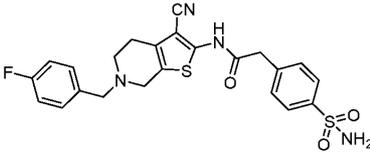
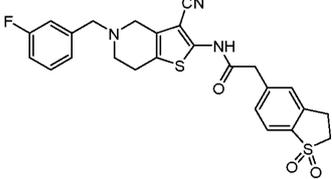
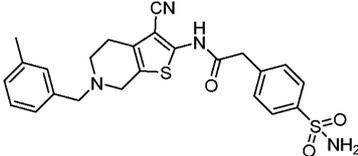
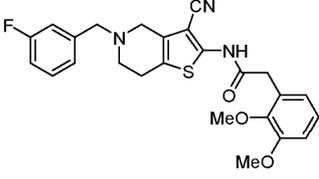
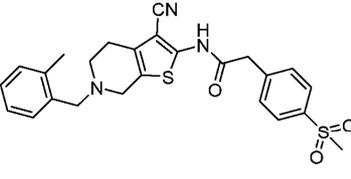
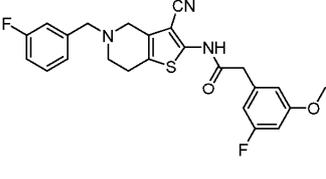
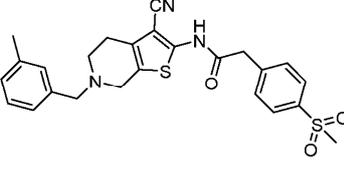
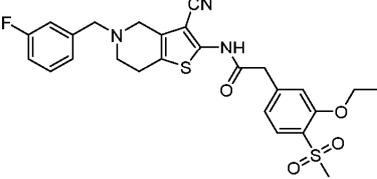
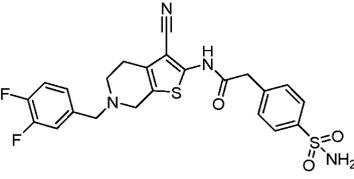
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-((диформетил)сульфонил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-<i>N</i>-метил-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этоксн-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диэтил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(<i>N,N</i>-диметилсульфамонил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этоксн-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>

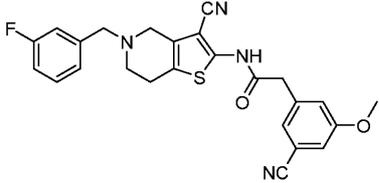
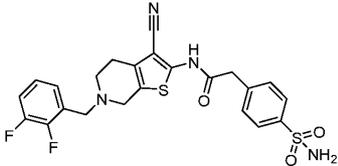
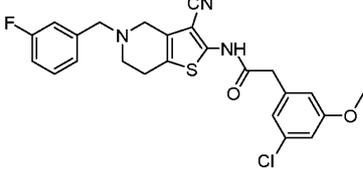
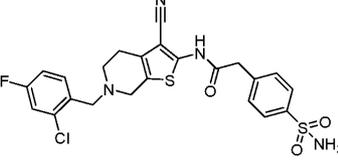
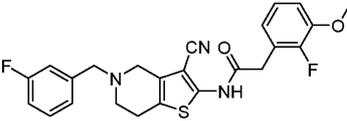
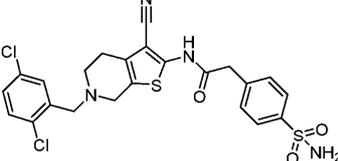
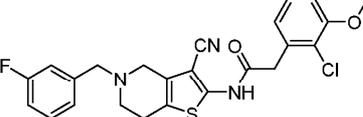
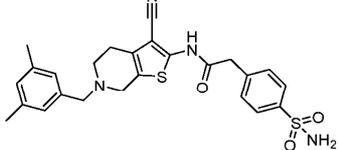
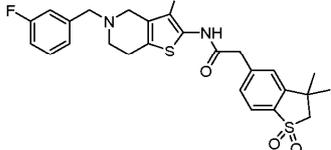
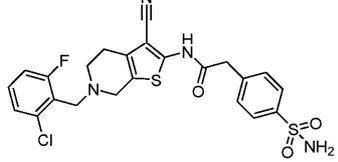
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6,6-диэтил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>d</i>]изотиазол-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен-5-ил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(сульфамойлметил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>

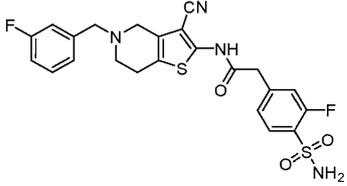
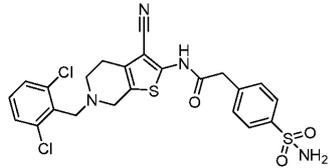
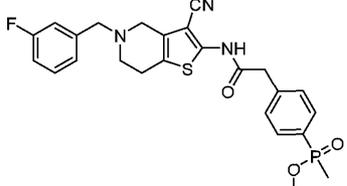
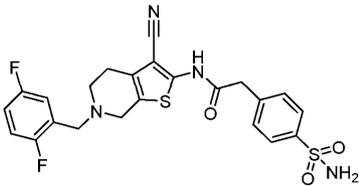
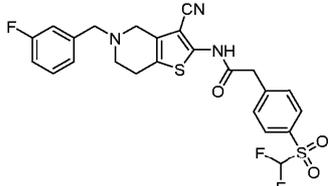
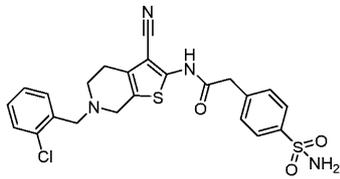
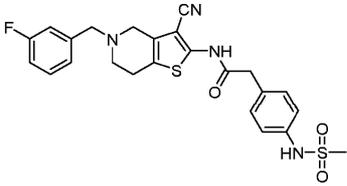
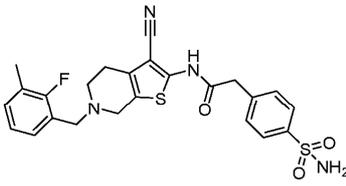
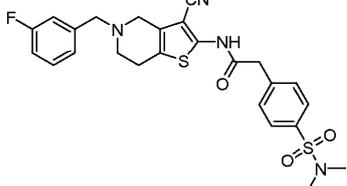
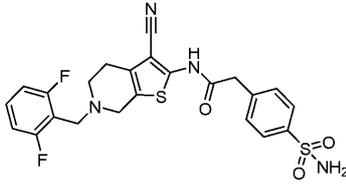
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-метокси-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(изоиндолин-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3,5-дифторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этоксидокси-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтоксидокси)-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-этил-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>

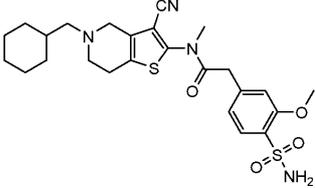
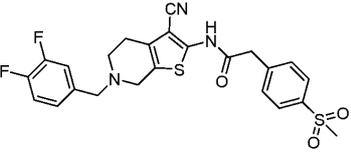
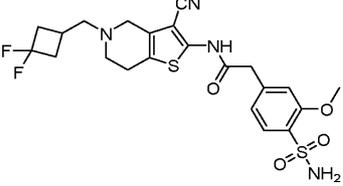
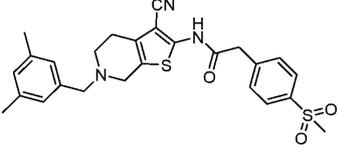
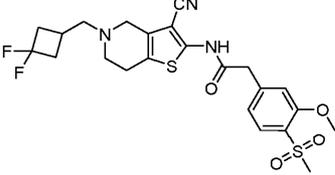
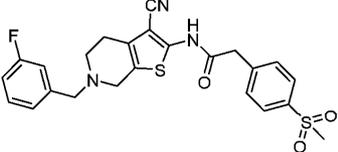
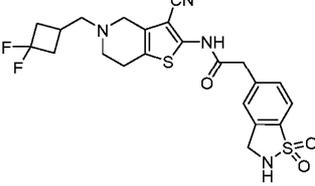
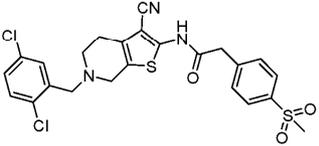
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>d</i>]изотиазол-5-ил)ацетамида</p>	 <p>4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-этоксibenзамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-метокси-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>d</i>]изотиазол-6-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3,5-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(изоиндолин-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>

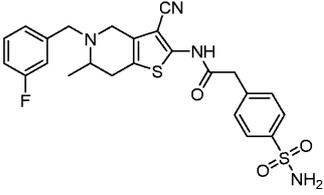
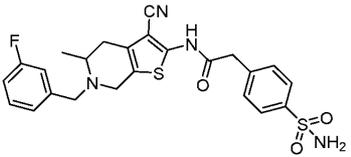
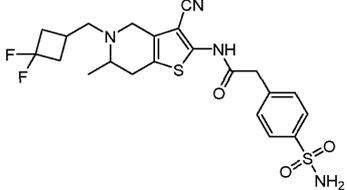
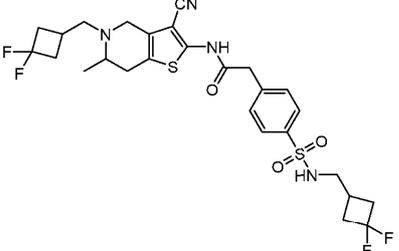
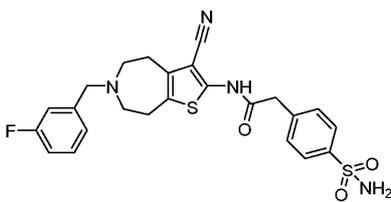
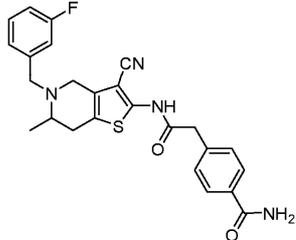
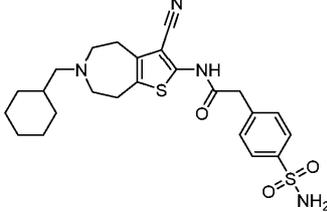
 <p>2-(3-циано-4-(метилсульфонил)фенил)-N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамида</p>	 <p>N-(3-циано-6-(2,3-диметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p>N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(N-метилсульфамойл)фенил)ацетамида</p>	 <p>N-(3-циано-6-(2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p>N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(N-метилсульфамойл)фенил)ацетамида</p>	 <p>N-(3-циано-6-(4-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p>N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>	 <p>N-(3-циано-6-(2-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p>N-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-(2-метоксиэтоксифенил)ацетамида</p>	 <p>N-(3-циано-6-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>

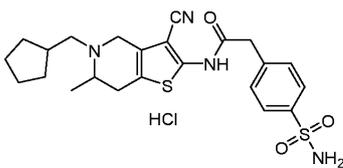
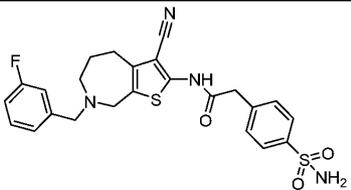
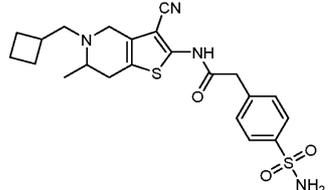
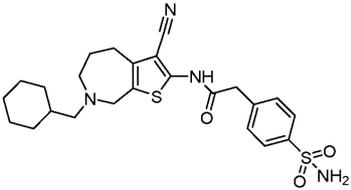
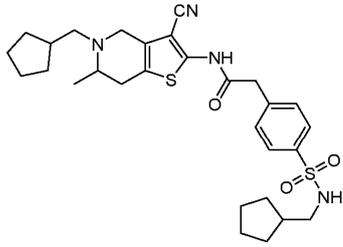
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)метил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[б]тиофен-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2,3-диметоксифенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-этоксидо-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3,4-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>

 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-циано-5-метоксифенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2,3-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p>2-(2-хлор-5-метоксифенил)-<i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(6-(2-хлор-4-фторбензил)-3-циано-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(2-фтор-3-метоксифенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2,5-дихлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p>2-(2-хлор-3-метоксифенил)-<i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3,5-диметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(6-(2-хлор-6-фторбензил)-3-циано-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонлфенил)ацетамида</p>

 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-фтор-4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2,6-дихлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p>Метил (4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)(метил)фосфината</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2,5-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(диформетил)сульфонил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(6-(2-хлорбензил)-3-циано-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2-фтор-3-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(<i>N,N</i>-диметилсульфамойл)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2,6-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>

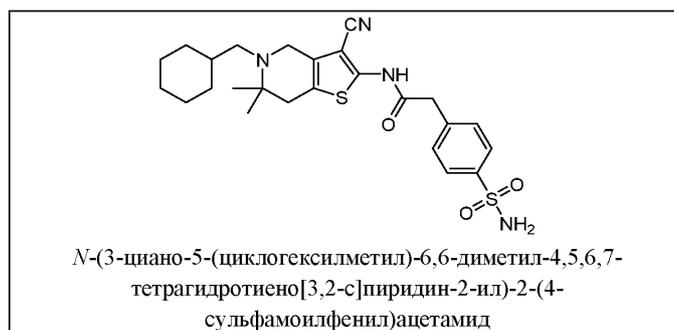
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)-<i>N</i>-метилацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3,4-дифторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3,5-диметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-5-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(2,5-дихлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида</p>

 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3-фторбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(<i>N</i>-((3,3-дифторциклобутил)метил)сульфамонил)фенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-<i>d</i>]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p>4-(2-((3-циано-5-(3-фторбензил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиено[2,3-<i>d</i>]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>

 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклопентилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида гидрохлорида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-7-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклобутилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-7-(циклогексилметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2,3-с]азепин-2-ил)-2-(4-сульфамойлфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклопентилметил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-(<i>N</i>-(циклопентилметил)сульфамойл)фенил)ацетамида</p>	

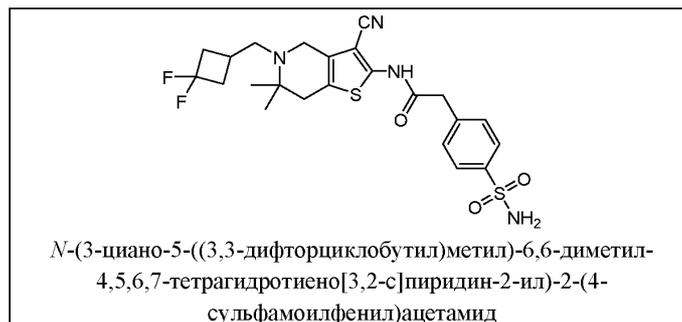
или его фармацевтически приемлемой соли.

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



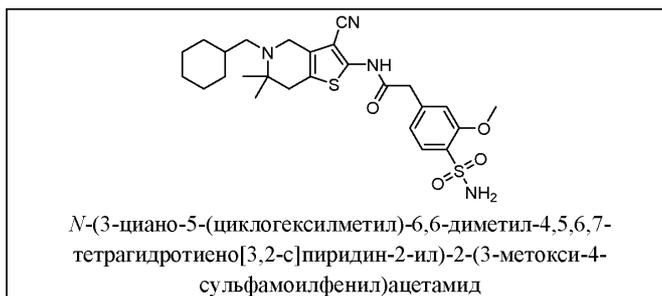
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



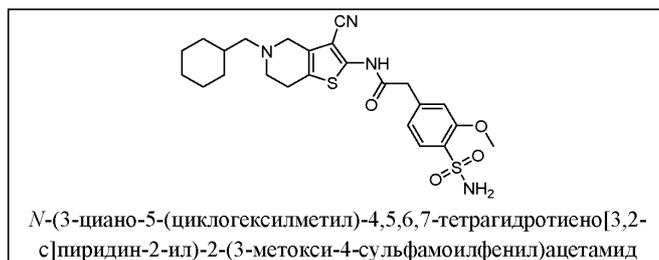
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



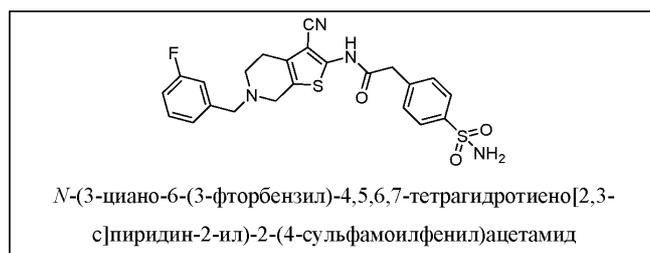
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



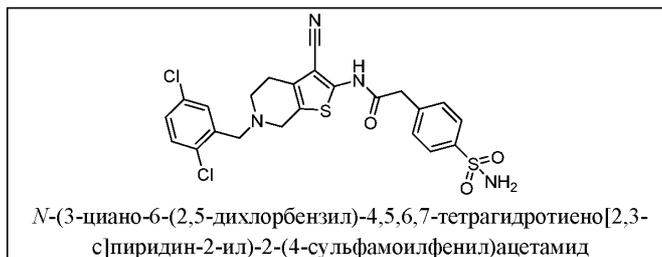
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



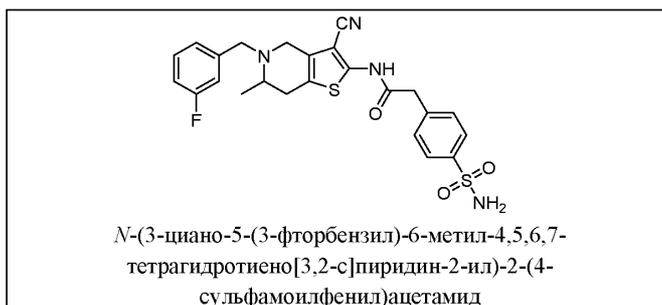
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



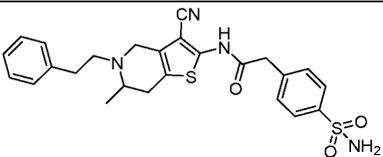
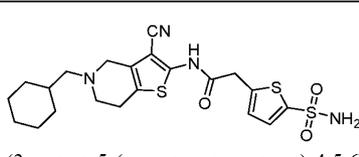
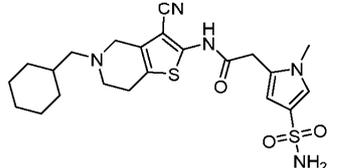
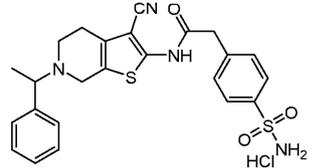
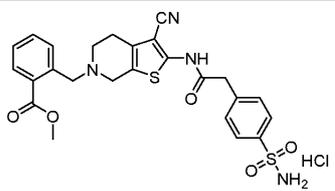
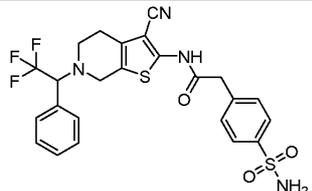
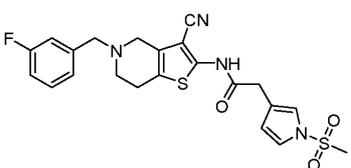
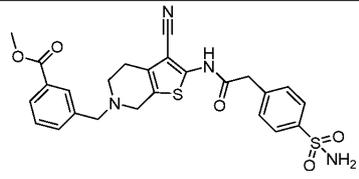
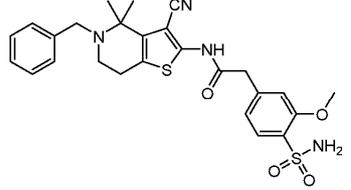
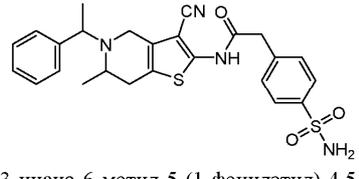
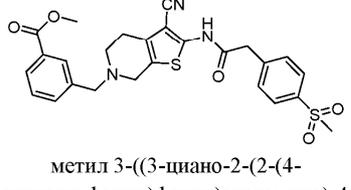
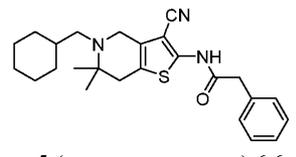
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Соединение, выбранное из

 <p><i>N</i>-(3-циано-6-метил-5-фенэтил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(5-сульфамонилтиофен-2-ил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1-метил-4-сульфамонил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-(1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида гидрохлорида</p>
 <p>метил-2-((3-циано-2-(2-(4-сульфамонилфенил)ацетида)-4,5-дигидротieno[2,3-с]пиридин-6-(7Н)-ил)метил)бензоата гидрохлорида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(3-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)ацетамида</p>	 <p>метил 3-((3-циано-2-(2-(4-сульфамонилфенил)ацетида)-4,7-дигидротieno[2,3-с]пиридин-6(5Н)-ил)метил)бензоата</p>
 <p><i>N</i>-(5-бензил-3-циано-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(3-метокси-4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-6-метил-5-(1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-(4-сульфамонилфенил)ацетамида</p>
 <p>метил 3-((3-циано-2-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетида)-4,7-дигидротieno[2,3-с]пиридин-6(5Н)-ил)метил)бензоата</p>	 <p><i>N</i>-(3-циано-5-(циклогексилметил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-фенилацетамида</p>

или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ лечения заболевания, вызванного вирусной инфекцией, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп.1-22.

24. Способ по п.23, где вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из

вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, австралийского энцефалита, американского энцефалита, вируса омской геморрагической лихорадки, вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С.

25. Способ по п.24, где вирусная инфекция вызвана вирусом денге.

26. Применение соединения по любому из пп.1-22 для профилактики и лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом денге.

27. Применение соединения по любому из пп.1-22 для производства лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного вирусной инфекцией.

28. Применение по п.27, где вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, австралийского энцефалита, американского энцефалита, вируса омской геморрагической лихорадки, вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С.

29. Применение по п.28, где вирусная инфекция вызвана вирусом денге.

