



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104021

(13) C2

(51) МПК

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 13390
(22) Дата подання заявки: 17.05.2010
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.12.2013
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0908394.0, 61/343,803
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.05.2009, 03.05.2010
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB, US
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.03.2012, Бюл.№ 5
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2013, Бюл.№ 24
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2010/056754, 17.05.2010

(72) Винахідник(и):
Бардьо Дороте (FR/BE),
Шальтен Патрік (BE),
Хріст Фрауке (DE/BE),
Дебізер Зегер (BE),
де Меєр Марк (BE),
Маршон Арно (FR/BE),
Маршон Дам'єн (FR/BE),
Во Арну (BE)
(73) Власник(и):
КАТОЛІКЕ УНІВЕРСИТЕЙТ ЛЬОВЕН,
Minderbroedersstraat 8a Box 5105, B-3000
Leuven, Belgium (BE)
(74) Представник:
Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр.
№4
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2005076861 (A2), 25.08.2005
WO 2008058285 (A2), 15.05.2008
EL-ESSAWY, FARAG A.: "Synthesis of novel acyclonucleosides analogs of pyridothienopyrimidine as antiviral agents" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES & NUCLEIC ACIDS, 24(8), 1265-1276
RYABUKHIN, SERGEY V. ET AL:
"Heterocyclic ortho-aminocarbonyl compounds in the Friedlander reaction promoted by chlorotrimethylsilane" HETEROCYCLES, 71(11), 2397-2411

(54) ПОХІДНІ ТІЄНО[2,3-б]ПІРИДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ РЕПЛІКАЦІЇ ВІРУСУ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується ряду нових сполук, що мають протівірусну активність, більш особливо здатність інгібувати реплікацію ВІЛ (вірус імунодефіциту людини).

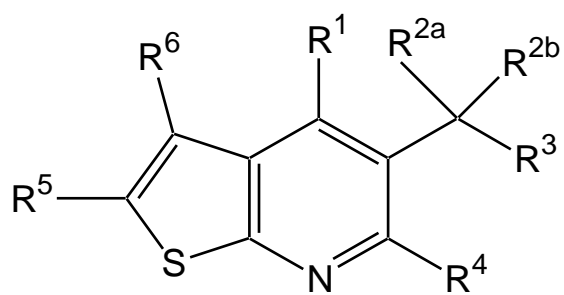
Винахід також стосується способів одержання таких сполук, також як і нових проміжних сполук, корисних на одній або більше стадіях таких синтезів.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять ефективну кількість таких сполук як активні інгредієнти.

Цей винахід також стосується застосування таких сполук як медикаментів або при виготовленні медикаменту, корисного для лікування тварин, що страждають на вірусні інфекції, зокрема ВІЛ.

Цей винахід також стосується способів лікування вірусних інфекцій у тварин шляхом призначення терапевтичної кількості таких сполук, необов'язково об'єднаних з одним або більшою кількістю інших лікарських засобів, що мають протівірусну активність.

UA 104021 C2



Галузь винаходу

Представлений винахід стосується ряду нових сполук, що мають протівірусну активність, більш особливо інгібують реплікацію ВІЛ (Вірусу Імунодефіциту Людини). Винахід також стосується способів одержання таких сполук, також як і нових проміжних сполук корисних на одній або більшій кількості стадій таких синтезів. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містить ефективну кількість таких сполук, як активних інгредієнтів. Цей винахід також стосується сполук для використання як лікарського засобу, застосування таких сполук як лікарських засобів, або при виготовленні медикаменту корисного для лікування тварин, що страждають на вірусні інфекції, зокрема, ВІЛ інфекцію. Цей винахід також стосується способів лікування вірусних інфекцій у тварин шляхом введення терапевтично ефективної кількості таких сполук, необов'язково у поєднанні з одним або більшою кількістю інших лікарських засобів, що мають протівірусну активність.

Передумови створення винаходу

Ретровірус, що має назву вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), є етіологічним агентом комплексного захворювання, що включає прогресуюче руйнування імунної системи (синдром набутого імунодефіциту, тут далі СНІД) і дегенерацію центральної і периферійної нервової системи. Існує два типи ВІЛ, ВІЛ-1 і ВІЛ-2, останній викликає менш складне захворювання ніж перший. Будучи ретровірусом, його генетичний матеріал є у формі РНК (рибонуклеїнова кислота), що складається з двох окремих ланцюгів РНК. З РНК співіснує зворотна транскриптаза (має полімеразну і рибонуклеазну активність), інтеграза, протеаза і інші протеїни.

В цій галузі відомо, що деякі протівірусні сполуки, які діють як інгібітори реплікації ВІЛ є ефективними агентами при лікуванні СНІДу і подібних захворювань. Лікарські засоби, що відомі і схвалені для лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів належать до одного з наступних класів:

- нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (RT), такі як, але не обмежується, азидотимідин (AZT) і ламівудин (ЗТС),
- нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як, але не обмежується, тенофовір (R-PMRA),
- ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як, але не обмежується, невірапін, ефавірез,
- інгібітори протеази, такі як, але не обмежується, нелфінавір, саквінавір, ритонавір і ампренавір,
- інгібітори злиття, такі як енфувіриділ, і
- інгібітори інтегрази, такі як ралтегравір або елвітегравір.

Реплікація вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ту далі згадується як ВІЛ-1) може бути радикально зменшена у інфікованих пацієнтів комбінацією сильних протівірусних лікарських засобів націлених на декілька вірусних цілей, як описано Vandamme et al. в *Antiviral Chem. Chemother.* (1998) 9:187-203.

Застосування комбінації з декількох лікарських засобів може зменшити вірусне навантаження нижче детектованого рівня найбільш чутливих тестів. Тим не менше, мають місце низькі рівні постійної реплікації, можливо в недоступних місцях, що призводить до появи штамів стійких до лікарського засобу, згідно з Perelson et al. in *Nature* (1997) 387:123-124. Крім того, селективність багатьох протівірусних агентів є скоріше низькою, що робить їх відповідальними за побічні ефекти і токсичність. Однак, ВІЛ може отримати стійкість до більшості, якщо не всіх, на сьогодні відомих протівірусних лікарських засобів, згідно з Schmit et al. in *J. Infect. Dis.* (1996) 174:962-968. Добре показано, що здатність ВІЛ швидко набувати стійкості до лікарських засобів, разом з проблемами токсичності відомих лікарських засобів, потребує розробки додаткових класів протівірусних лікарських засобів.

Як підсумок, все ще існує значна потреба в цій галузі в сильних інгібіторах ВІЛ. Крім того, задачею представленого винаходу є задоволення цієї нагальної потреби шляхом пошуку ефективних фармацевтично активних інгредієнтів, що є активними проти ВІЛ, менш токсичні, більш стабільні (тобто, хімічно стабільні, метаболічно стабільні), ефективні проти вірусів стійких до існуючих на сьогодні лікарських засобів і/або які є більш стійкими до мутацій вірусів, ніж існуючі протівірусні лікарські засоби і що можуть бути корисні, або окремо, або в комбінації з іншими активними інгредієнтами для лікування ретровірусних інфекцій, зокрема, лентівірусних інфекцій, і більш особливо ВІЛ інфекцій, у ссавців і більш особливо у людей. Також відомо фахівцям в цій галузі, що фізико-хімічні властивості відомих лікарських засобів, також як і їх ADME-Tox (введення, розподілення, метаболізм, виділення) властивості можуть обмежити або перешкодити їх застосуванню при лікуванні захворювань. Крім того, проблема лікарських засобів, що існують, і яку можна подолати використовуючи сполуки винаходу, вибирають з поганих або неадекватних фізико-хімічних або ADME-Tox властивостей, таких як розчинність,

LogP, CYP інгібування, печінкова стабільність, плазматична стабільність, серед інших, повинні бути узяті до уваги при моделюванні і синтезі сполук представленого винаходу. Крім того, іншою задачею представленого винаходу є доповнення існуючих противірусних лікарських засобів, таким чином, що одержана комбінація лікарського засобу буде мати поліпшену активність або

поліпшену стійкість до вірусних мутацій, ніж кожна окрема сполука.

Рівень техніки описує малу кількість тієно[2,3-*b*]піридинів структурно подібних до тієно[2,3-*b*]піридинів винаходу, але медичне застосування цих сполук невідоме.

Короткий опис суті винаходу

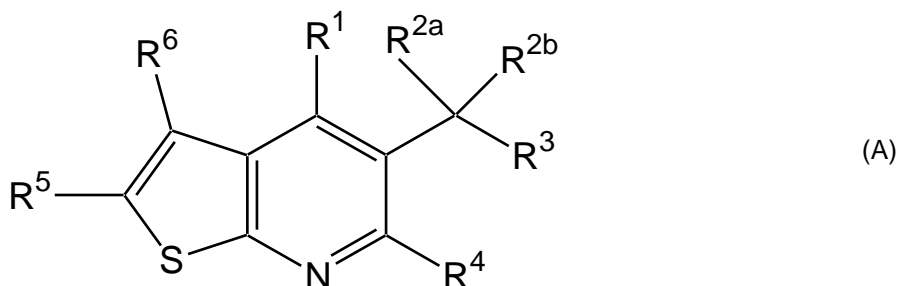
Представлений винахід базується на неочікуваному відкритті, що принаймні одна із згаданих вище проблем може бути вирішена новим класом тієно[2,3-*b*]піридинів і їх похідних.

Представлений винахід забезпечує нові противірусні агенти, особливо анти-ретровірусні агенти, і більш особливо проти-ВІЛ сполуки. Цими сполуками є тієно[2,3-*b*]піридини або їх аналоги або похідні, які проявляють противірусну активність, більш особливо проти ВІЛ. Представлений винахід демонструє, що ці сполуки ефективно інгібують реплікацію ВІЛ. Крім того, ці тієно[2,3-*b*]піридини складають корисний новий клас нових сильних противірусних сполук, що можуть бути використані при лікуванні і/або профілактиці вірусних інфекцій у тварин, ссавців і людей, більш специфічно для лікування і/або профілактики ВІЛ у людей.

Крім того, представлений винахід стосується сполук для використання як лікарського засобу, застосування таких сполук як лікарських засобів, більш специфічно як противірусних агентів і їх застосування для виготовлення медикаментів для лікування і/або профілактики вірусних інфекцій, зокрема, ретровірусних інфекцій, таких як, але не обмежується, ВІЛ у людей. Винахід також стосується способів одержання всіх таких сполук і фармацевтичних композицій, що містять їх в противірусно ефективній кількості.

Представлений винахід також стосується способу лікування або профілактики вірусних інфекцій, зокрема, ретровірусних інфекцій, таких як, але не обмежується, ВІЛ у людей шляхом введення однієї або більшої кількості таких сполук, необов'язково в комбінації з одним або більшою кількістю інших противірусних агентів, пацієнтові, що цього потребує.

Один з аспектів представленого винаходу забезпечує нові тієно[2,3-*b*]піридини, згадані сполуки мають структуру формули (A):



де,

- R^1 незалежно вибирають з наступних: алкіл; алкеніл; алкініл; циклоалкіл; циклоалкеніл; циклоалкініл; арил; гетероцикл; ариалалкіл; ариалалкеніл; ариалалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; або гетероцикл-алкініл;

* де згаданий циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, ариалалкіл, ариалалкеніл, ариалалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл, необов'язково включає один або більше гетероатомів в циклоалкільному, циклоалкенільному, циклоалкінільному, алкільному, алкенільному або алкінільному заміснику, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, ариалалкіл, ариалалкеніл, ариалалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, ариалалкілу, ариалалкенілу, ариалалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або $S(O)_2$.

- кожен з R^{2a} і R^{2b} незалежно вибирають з наступних: водень; ціано; алкіл; алкеніл; алкініл; ариалалкіл; ариалалкеніл; ариалалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл або коли R^{2a} і R^{2b} узяті разом утворюють вініл або вінілалкіл;

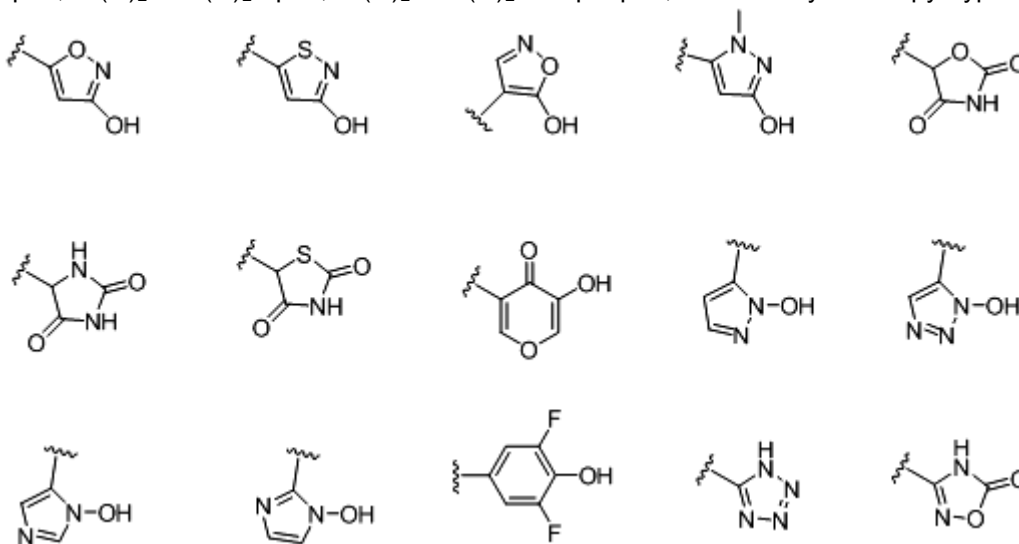
* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, ариалалкіл, ариалалкеніл, ариалалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл, гетероцикл-алкініл або вінілалкіл необов'язково включає один або більше

гетероатомів, згадані гетероатоми в алкілі, алкенілі або алкінілі вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл, гетероцикл-алкініл, вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

5 * і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу, гетероцикл-алкінілу або вінілалкілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$.

10 - R^3 незалежно вибирають з наступних: $-COOH$; $-CN$; $-CONH_2$; $-COOZ^2$; $-C(O)NHCN$; $-C(O)NHOH$; $-S(O)_2OH$; $-S(O)_2NHZ^4$; $-P(O)(OH)NH_2$; $-P(O)(O-алкіл)_2$; $-P(O)(OH)O-алкіл$; $-P(O)OH_2$; $-NHC(O)NHS(O)_2-арил$; $-NHC(O)NHS(O)_2-гетероарил$; $-C(O)NHS(O)_2-арил$; $C(O)NHS(O)_2-гетероарил$; $-S(O)_2NHS(O)_2-арил$; $-S(O)_2NHS(O)_2-гетероарил$; або з наступних структур:



або

15 - R^{2a} і R^3 або R^{2b} і R^3 можуть бути узяті разом утворюючи 4, 5, 6 або 7 членний лактон;

- R^4 незалежно вибирають з наступних: водень; галоген; ціано; гідроксил; алкіл; алкеніл, алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

20 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл, необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

25 * і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$;

30 - кожен R^5 і R^6 незалежно вибирають з наступних: водень; галоген; ціано; $-S(O)Z^3$; $-S(O)_2Z^3$; $-SO_2NZ^4Z^5$; нітро; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^2S(O)_2Z^3$; $-COOZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; $-C(O)Z^3$; алкіл; алкеніл, алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; або гетероцикл-алкініл;

35 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл, необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

40 * і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$; або

R^5 і R^6 узяті разом утворюють 4, 5, 6, 7 або 8-членне ненасичене кільце разом з атомами

вуглецю, до яких вони приєднані;

* де згадане 4, 5, 6, 7 або 8-членне ненасичене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згадане 4, 5, 6, 7 або 8-членне ненасичене кільце може бути незаміщеним або
5 заміщеним одним або більше Z^1 ;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 4, 5, 6, 7 або 8-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

- кожен Z^1 незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ²; -SZ²; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше
15 гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^{11} ;

* і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; або

- два Z^1 на одному атомі вуглецю можуть бути узяті разом утворюючи 5, 6 або 7-членний спіро-циклоалкіл, спіро-циклоалкеніл, спіро-циклоалкініл або насичений або ненасичений спіро-гетероцикл разом з (4, 5, 6, 7 або 8-членним) кільцем, до якого вони приєднані; або

- два Z^1 на сусідніх атомах можуть бути узяті разом утворюючи 5, 6 або 7-членний циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил або гетероцикл конденсований з (4, 5, 6, 7 або 8-членним) кільцем, до якого вони приєднані;

- кожен Z^{11} незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ¹²; -SZ¹²; -S(O)Z¹³; -S(O)₂Z¹³; -SO₂NZ¹⁴Z¹⁵; трифторметил; нітро; -NZ¹⁴Z¹⁵; -NZ¹²S(O)₂Z¹³; ціано; -COOZ¹²; -C(O)NZ¹⁴Z¹⁵; -C(O)Z¹³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

- кожен Z^2 і Z^{12} незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилем, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

- кожен Z^3 і Z^{13} незалежно вибирають з наступних: гідроксил; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилем, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

- кожен Z^4 , Z^5 , Z^{14} і Z^{15} незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл,

арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або

5 заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де Z⁴ і Z⁵, і Z¹⁴ і Z¹⁵

10 відповідно можуть бути узяті разом утворюючи (5-, 6-, або 7-членний) гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або -NH₂;

і їх ізомери (зокрема, стерео-ізомери або таутомери), сольвати, гідрати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки.

15 В особливому втіленні, R⁵ і R⁶ узяті разом утворюють 5, 6, або 7-членне ненасичене кільце разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані.

В особливому втіленні цього аспекту, сполуки винаходу не вибирають з наступних:

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-феніл- або також [2-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-феніл-5,6,7,8-

20 тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 4-(2-фураніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,7-диметил- або також [2,7-диметил-4-(2-фураніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-4-(2-тієніл)- або також [4-(2-тієніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2,7-диметил-4-феніл- або також [2,7-диметил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2,7-диметил-4-(3-метилфеніл)- або також [2,7-диметил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-

30 іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-4-(3-метилфеніл)- або також [2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2-метил- або також [4-(4-хлорфеніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова

35 кислота;

* 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-2-метил- або також [4-(4-хлорфеніл)-2-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-4-(4-метоксифеніл)-2-метил- або також [4-(п-анізил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова

40 кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-4-феніл-2-(2-тієніл)-, етиловий естер або також Етил [4-феніл-2-(2-тієніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;

* 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 6,7-дигідро-4-(4-метилфеніл)-2-(2-тієніл)-, етиловий естер або також Етил [2-(2-тієніл)-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-4-(4-метилфеніл)- або також [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-4-феніл-2-(2-тієніл)- або також [4-феніл-2-(2-тієніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 2-(4-етоксифеніл)-6,7-дигідро-4-(4-метилфеніл)- або також [2-(4-етоксифеніл)-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-(4-йодфеніл)-4-феніл- або також [2-(4-йодфеніл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова

55 кислота;

* 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-оцтова кислота, 6,7-дигідро-4-(4-метилфеніл)-2-(4-пропоксифеніл)- або також [2-(4-пропоксифеніл)-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;

60

* 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 2-(3,4-дипропоксифеніл)-6,7-дигідро-4-(4-метилфеніл)- або також [2-(3,4-дипропоксифеніл)-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

5 * [1]Бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-4-(4-метилфеніл)-2-(2-тієніл)- або також [2-(2-тієніл)-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 6,7-дигідро-4-(4-метилфеніл)-2-[4-(пентилокси)феніл]- або також [2-(4-пентилоксифеніл)-4-(*p*-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

10 * 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 6,7-дигідро-4-(4-метилфеніл)-2-(2-тієніл)-, етиловий естер або також Етил [4-(*p*-толіл)-2-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетат;

15 * [1]Бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-4-феніл-2-(2-тієніл)-, етиловий естер або також Етил [4-феніл-2-(2-тієніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетат;

* [1]Бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 4-(3-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2-метил- або також [4-(3-фторфеніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

20 * 5Н-Циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 6,7-дигідро-2-метил-4-(4-метилфеніл)- або також [2-метил-4-(*p*-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

* [1]Бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-4-феніл- або також [2-метил-4-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

25 * [1]Бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-4-(4-метилфеніл)-2-(2-тієніл)- або також [2-(2-тієніл)-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота;

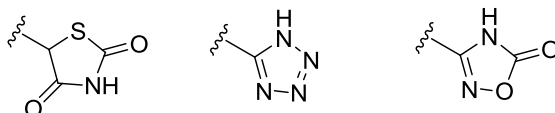
* [1]Бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-оцтова кислота, 5,6,7,8-тетрагідро-2-метил-4-(4-метилфеніл)- або також [2-метил-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]оцтова кислота.

30 В особливому втіленні, R^1 вибирають із заміщеного або незаміщеного арилу, гетероарилу, C_1 - C_6 алкілу, -О-арилу, -S-арилу, -NH-арилу, -О-гетероциклу, -S-гетероциклу і -NH-гетероциклу, (переважно з арилу або гетероарилу), і в ще більш особливому втіленні вибирають з фенілу, -О-фенілу, -S-фенілу, -NH-фенілу, піридинілу, фуранілу, тіофенілу, індолілу, бензофуранілу, т-бутилу і бензо[d][1,3]діоксолілу (переважно бензо[d][1,3]діоксол-5-ілу), переважно R^1 вибирають з фенілу, де згаданий арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкіл, -О-арил, -S-арил, -NH-арил, -О-гетероцикл, -S-гетероцикл і -NH-гетероцикл (переважно арил або гетероарил), або більш особливо феніл, -О-феніл, -S-феніл, -NH-феніл, піридиніл, фураніл, тіофеніл, індоліл, бензофураніл, т-бутил і бензо[d][1,3]діоксоліл (переважно бензо[d][1,3]діоксол-5-іл), переважно феніл, можуть бути незаміщеними або заміщеними, в особливому втіленні заміщеними Z^1 . Переважно, R^1 вибирають з фенілу, толілу, хлорфенілу, дихлорфенілу, фторфенілу, трифторметилфенілу, етилфенілу, метоксифенілу, диметоксифенілу, трифторметоксифенілу, піридинілу, фуранілу, тіофенілу, індолілу, бензофуранілу, т-бутилу, бензо[d]діоксолілу (переважно бензо[d][1,3]діоксол-5-ілу), 2,3-дигідропірано[4,3,2-*de*]хінолінілу, хроманілу, 3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазінілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу і 2,3-дигідробензофуранілу.

45 В іншому особливому втіленні, R^1 є заміщений феніл, в особливому втіленні заміщений одним або більше Z^1 . Переважно R^1 є феніл заміщений однією або більше груп, що вибирають з метилу, етилу, хлору, фтору, трифторметилу, гідроксилу і метокси. Більш переважно, R^1 є *p*-толіл, незаміщений або заміщений однією або більше Z^1 . Більш особливо, R^1 є *o*-гідрокси-*p*-толіл.

50 В іншому особливому втіленні, один з R^{2a} і R^{2b} не є водень. Переважно, один з R^{2a} і R^{2b} є водень і інший вибирають з групи, що містить C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6 -алкокси, більш переважно вибирають з групи, що містить C_1 - C_4 алкіл і C_1 - C_4 -алкокси, переважно *n*-пропіл і бутокси, або один з R^{2a} і R^{2b} є водень і інший узятий разом з R^3 утворює гама-лактоновий радикал, переважно дигідрофуран-2(3Н)-оновий радикал.

55 В ще одному іншому особливому втіленні, R^3 вибирають з -COOH, COOалкілу (переважно -COOMe або -COOEt, більш переважно -COOMe), -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CN), -P(O)OH₂;



переважно R^3 є -COOH або -COOалкіл (переважно -COOMe або -COOEt, більш переважно -COOMe), більш переважно R^3 є -COOH.

В ще одному іншому особливому втіленні, R^4 вибирають з водню, гідроксилу, алкілу або арилу, де згаданий алкіл і арил можуть бути незаміщеними або заміщеними, в особливому втіленні заміщеними Z^1 . Переважно, R^4 переважно вибирають з водню, алкілу або арилу, де згаданий алкіл і арил можуть бути незаміщеними або заміщеними, в особливому втіленні заміщеними Z^1 . Більш переважно, R^4 вибирають з C_1 - C_4 алкілу, навіть більш переважно R^4 є метил.

В ще одному іншому втіленні, R^5 і R^6 узяті разом утворюють 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані;

* де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 , як тут визначено;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂, переважно, за умови, що C=O не є сусіднім з атомом N в 6-членному кільці, більш особливо два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.

Іншими словами, в цьому особливому втіленні R^5 і R^6 узяті разом утворюють 5, 6 або 7-членний циклоалкеніл або арил або будь-який 5, 6 або 7-членний моно-ненасичений, мульти-ненасичений або ароматичний O, S і/або N вмісний гетероцикл, де згаданий 5, 6 або 7-членний циклоалкеніл або арил або будь-який 5, 6 або 7-членний моно-ненасичений, мульти-ненасичений або ароматичний O, S і/або N вмісний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 , як тут визначено, і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного циклоалкенілу або арилу або будь-якого 5, 6 або 7-членного моно-ненасиченого, мульти-ненасиченого або ароматичного O, S і/або N вмісного гетероциклу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂, переважно, за умови, що C=O не є сусіднім з атомом N в 6-членному кільці, більш особливо два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂. В ще одному іншому особливому втіленні, кожен Z^1 незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ²; -SZ²; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -ОалкілО-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂;

* і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; або

- два Z^1 на одному атомі вуглецю можуть бути узяті разом утворюючи 5, 6 або 7-членний спіро-циклоалкіл, спіро-циклоалкеніл, спіро-циклоалкініл або насичений або ненасичений спіро-гетероцикл разом з 5, 6 або 7-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані; або

- два Z^1 на сусідніх атомах можуть бути узяті разом утворюючи 5, 6 або 7-членний циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил або гетероцикл конденсований з 5, 6 або 7-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані.

Переважає кожен Z^1 незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -

OZ^2 ; $-SZ^2$; $-S(O)Z^3$; $-S(O)_2Z^3$; $-SO_2NZ^4Z^5$; трифторметил; нітро; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^2S(O)_2Z^3$; ціано; $-COOZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; $-C(O)Z^3$; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, $-SH$, трифторметилом, -ОалкілО-алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-COOH$ або NH_2 ;

* і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$;

В одному з втілень, винахід стосується сполук формули А, де

- R^1 незалежно вибирають з наступних: циклоалкіл; циклоалкеніл; циклоалкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; або гетероцикл-алкініл;

* де згаданий циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів в циклоалкільному, циклоалкенільному, циклоалкінільному, алкільному, алкенільному або алкінільному заміснику, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$;

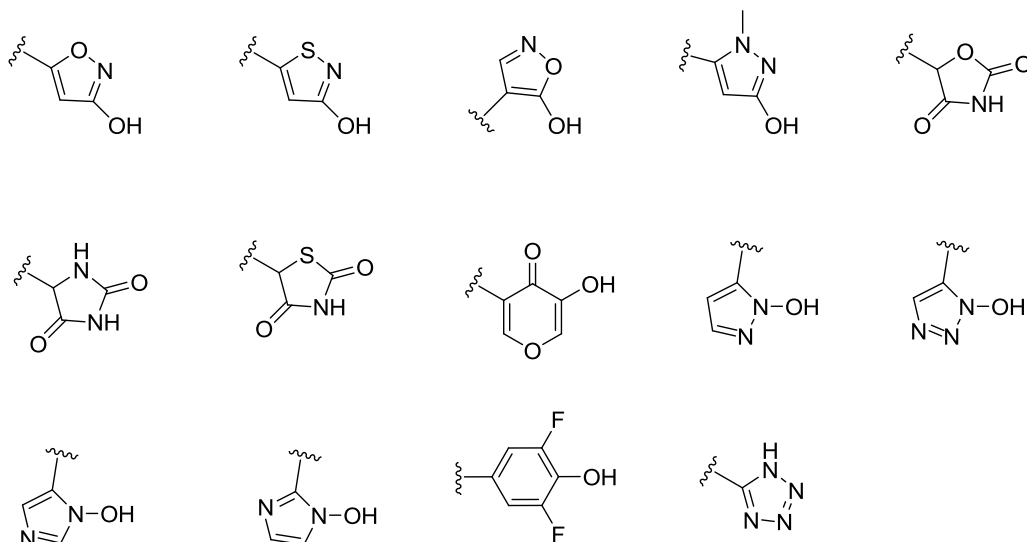
- кожен з R^{2a} і R^{2b} незалежно вибирають з наступних: водень; ціано; алкіл; алкеніл; алкініл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл або коли R^{2a} і R^{2b} узяті разом утворюють вініл або вінілалкіл;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл, гетероцикл-алкініл або вінілалкіл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми в алкілі, алкенілі або алкінілі вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл, гетероцикл-алкініл, вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

* і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу, гетероцикл-алкінілу або вінілалкілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$.

- R^3 незалежно вибирають з наступних: $-COOH$; $-COOZ^2$; $-C(O)NHCN$; $-S(O)_2OH$; $-S(O)_2NHZ^4$; $-P(O)(OH)NH_2$; $-P(O)(OH)O$ -алкіл; $-NHC(O)NHS(O)_2$ -арил; $-NHC(O)NHS(O)_2$ -гетероарил; $-C(O)NHS(O)_2$ -арил; $C(O)NHS(O)_2$ -гетероарил; $-S(O)_2NHS(O)_2$ -арил; $-S(O)_2NHS(O)_2$ -гетероарил або з наступних структур:



- R⁴ незалежно вибирають з наступних: водень; галоген; ціано; кисень; алкіл; алкеніл, алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

5 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або
10 заміщеним одним або більше Z¹;

* і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

15 - кожен R⁵ і R⁶ незалежно вибирають з наступних: водень; галоген; ціано; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл, алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або
20 заміщеним одним або більше Z¹;

25 * і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; або

R⁵ і R⁶ узяті разом утворюють 5, 6 або 7-членне ненасичене або насичене кільце разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані;

30 * де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене або насичене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене або насичене кільце може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z¹;

35 * і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого або насиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.

40 - кожен Z¹ незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ²; -SZ²; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксил, галогеном, -SH, трифторметилом, -Оалкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂;

5 * і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

10 - кожен Z² незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксил, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

20 - кожен Z³ незалежно вибирають з наступних: гідроксил; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксил, галогеном, -SH, трифторметилом, -Оалкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

35 - кожен Z⁴ і Z⁵ незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксил, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де Z⁴ і Z⁵ можуть бути узяті разом утворюючи (5-, 6-, або 7-членний) гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксил, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або -NH₂;

50 і їх ізомери (зокрема, стерео-ізомери або таутомери), сольвати, гідрати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки.

В іншому особливому втіленні, представлений винахід забезпечує сполуки формули А і їх втілення, де,

- R¹ незалежно вибирають з наступних: арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл;

55 * де згаданий арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z¹;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

5 - кожен R⁵ і R⁶ незалежно вибирають з наступних: водень; галоген; ціано; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл, алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; або гетероцикл-алкініл;

10 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

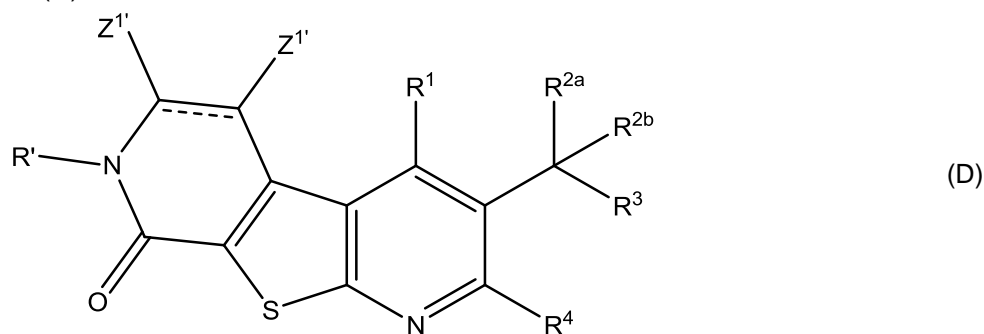
* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z¹;

15 * і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де

- всі інші замісники (такі як кожен з R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, і т.і.) є такими як показано для формули А або їх втілень.

20 Повинно бути зрозуміло, що всі втілення описані тут є втіленнями, які можуть бути використані для всіх формул, пунктів формули винаходу і інших їх втілень описаних в описі.

В іншому особливому втіленні, сполуки винаходу не вибирають з сполук, що мають структуру формули (D)

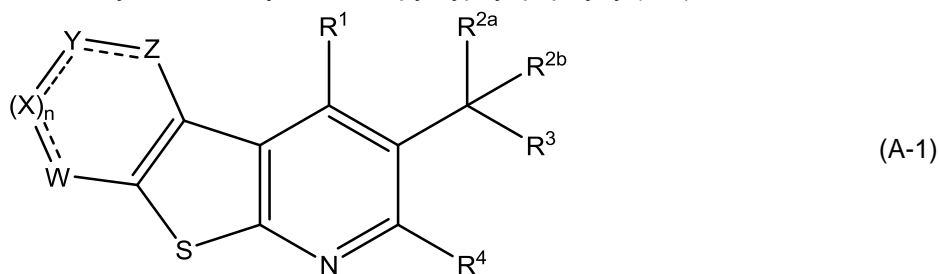


25 де кожен з R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, і R⁴ є таким як тут описано і пунктирна лінія представляє необов'язково подвійний зв'язок; і

- кожен Z¹ незалежно вибирають з групи, що містить водень; -OZ²; -SZ²; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; і

30 - R'' вибирають з водню; -OZ²; -SZ²; -SO₂NZ⁴Z⁵; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкілу; алкенілу; алкінілу; арилу; гетероциклу; арилалкілу; гетероцикл-алкілу.

В одному з втілень, сполуки винаходу мають структурну формулу (A-1),



35 (A-1)

де кожен з R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, і R⁴ є таким як тут описано і

- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві не сусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;

40 - W, X, Y, і Z незалежно вибирають з CR'', CR'R'', N, NR''', O і S в залежності від того знаходяться вони поряд з подвійним зв'язком або простим зв'язком, де R'', R'' і R''' незалежно

вибирають з групи, що містить водень; галоген; $-OZ^2$; $-SZ^2$; $-S(O)Z^3$; $-S(O)_2Z^3$; $-SO_2NZ^4Z^5$; трифторметил; нітро; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^2S(O)_2Z^3$; ціано; $-COOZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; $-C(O)Z^3$; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

5 * і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або

10 заміщений Z^{11} ;

* і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$,

15 переважно, за умови, що $C=O$ не є сусіднім з атомом N в 6-членному кільці, більш особливо

два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$;

20 - R" або R" на тому ж самому атомі вуглецю можуть бути узяті разом утворюючи 5, 6 або 7-

членний спіро-циклоалкіл, спіро-циклоалкеніл, спіро-циклоалкініл або насичений або ненасичений спіро-гетероцикл разом з 5, 6 або 7-членне ненасичене кільцем, до якого вони приєднані; або

- R" і інший R", R" або R" на сусідніх атомах можуть бути узяті разом утворюючи 5, 6 або 7-

25 членний циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил або гетероцикл конденсований з 5, 6 або 7-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані;

- кожен Z^{11} незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; $-OZ^{12}$; $-SZ^{12}$; $-S(O)Z^{13}$; $-S(O)_2Z^{13}$; $-SO_2NZ^{14}Z^{15}$; трифторметил; нітро; $-NZ^{14}Z^{15}$; $-NZ^{12}S(O)_2Z^{13}$; ціано; $-COOZ^{12}$; $-C(O)NZ^{14}Z^{15}$; $-C(O)Z^{13}$; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл;

30 арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

- кожен Z^2 і Z^{12} незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, $-SH$, трифторметилом, $-O$ -алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-COOH$ або NH_2 ; і де

35 необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-

40 алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$;

- кожен Z^3 і Z^{13} незалежно вибирають з наступних: гідроксил; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або

50 заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, $-SH$, трифторметилом, $-O$ -алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-COOH$ або NH_2 ; і де необов'язково два або більше воднів на атомі

вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу

55 можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$;

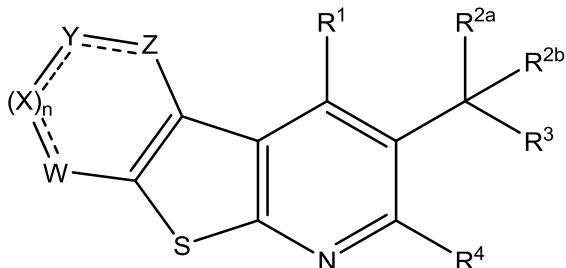
- кожен Z^4 , Z^5 , Z^{14} і Z^{15} незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл

60 необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і

N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де Z⁴ і Z⁵, і Z¹⁴ і Z¹⁵ відповідно можуть бути узяті разом утворюючи (5-, 6-, або 7-членний) гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або -NH₂; і

- n вибирають з 0; 1; або 2.

В одному з втілень, сполуки винаходу мають структурну формулу (A-1"),



(A-1")

де кожен з R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, і R⁴ є таким як тут описано і

- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;

- W, X, Y, і Z незалежно вибирають з CRⁿ, CRⁿR^m, N, NR^m, O і S в залежності від того знаходяться вони поряд з подвійним зв'язком або простим зв'язком, де Rⁿ, R^m і R^m незалежно вибирають з групи, що містить водень; галоген; -OZ²; -SZ²; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂;

* і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂, переважно, за умови, що C=O не є сусіднім з атомом N в 6-членному кільці, більш особливо два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

- кожен Z² незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

- кожен Z^3 незалежно вибирають з наступних: гідроксил; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл
 5 необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

- кожен Z^4 і Z^5 незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де Z^4 і Z^5 можуть
 10 бути узяті разом утворюючи (5-, 6-, або 7-членний) гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або -NH₂; і

- n вибирають з 0; 1; або 2.

В особливому втіленні, R''' вибирають з групи, що містить водень; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; гетероцикл-алкініл;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл, необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщений або заміщений Z^{11} ;

* і де необов'язково два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

переважно, за умови, що C=O не є сусіднім з атомом N в 6-членному кільці, більш особливо два або більше воднів на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

або R''' може разом з R'', R'' на сусідніх атомах утворювати 5, 6 або 7-членний циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил або гетероцикл конденсований з 5, 6 або 7-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані.

В особливому втіленні, сполуки мають структурну формулу A-1 або A-1'', де:

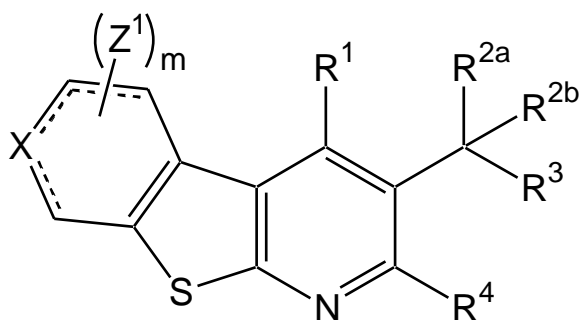
- W вибирають з CH, CH₂ і NH;

- X вибирають з CR'', CR'R'', N, NR'', O і S в залежності від того знаходяться вони поряд з подвійним зв'язком або простим зв'язком, де R'', R'' і R''' незалежно вибирають з групи, що містить водень; C(O)Z³ і алкіл;

- Y вибирають з CR'', CR'R'', N, NR'', O і S в залежності від того знаходяться вони поряд з подвійним зв'язком або простим зв'язком, де R'', R'' і R''' незалежно вибирають з групи, що містить водень; C(O)Z³; і алкіл;

- Z вибирають з CH і CH₂.

В іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (A-2)

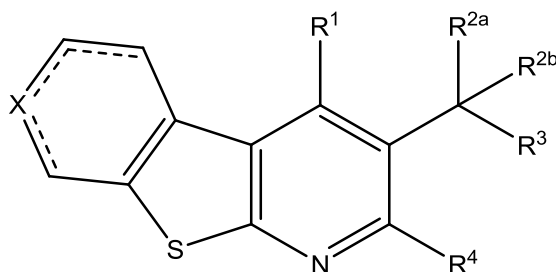


(A-2)

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано і

- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;
- X є таким як визначено вище стосовно формули A-1, переважно X вибирають з групи, що містить CH_2 , O, N, і NR''' , де R''' є таким як визначено стосовно формули (A) або (A-1); і
- m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 і 6.

Переважними сполуками формули (A-2) є такі, що мають структурну формулу (A-3)



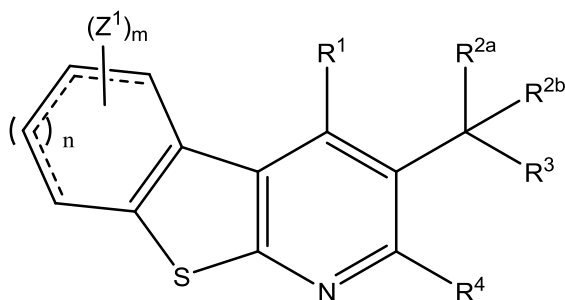
(A-3)

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , і R^4 є таким як тут описано і

- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;
- X є таким як визначено вище стосовно формули (A-1), переважно X вибирають з групи, що містить CH_2 , O, N, і NR''' , де R''' є таким як визначено стосовно формули (A-1).

Переважними сполуками формул (A-2) і (A-3) є такі, де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано, пунктирні лінії відсутні, і X вибирають з групи, що містить CH_2 , O і NR''' , де R''' вибирають з групи, що містить водень, алкіл і арилалкіл, переважно R''' вибирають з групи, що містить водень, метил, ацетил і бензил.

В іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (B),



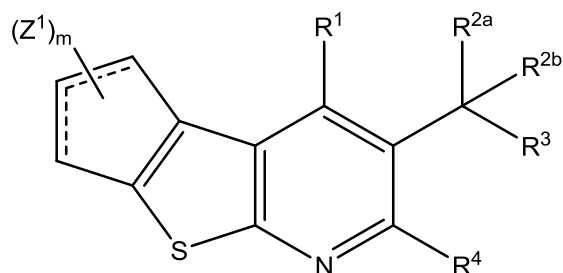
(B)

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано і

- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;
- n вибирають з 0; 1 або 2; і
- m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 або 10.

В особливому втіленні, m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 або 6.

В іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (B-1)

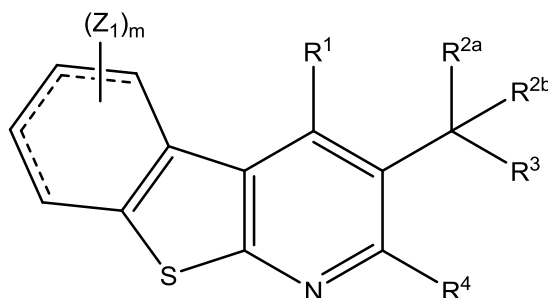


(B-1)

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано і
 - кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально одна пунктирна лінія утворює подвійний зв'язок; і

5 - m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 або 6.

В ще одному іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (B-2)



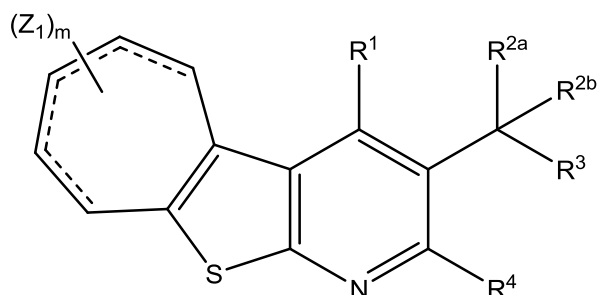
(B-2)

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано і
 10 - кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок; і
 - m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 або 10.

В особливому втіленні, m вибирають з 0; 1; 2; 3; і 4.

15 Переважними сполуками формули B-2 є такі, де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано, m є 0, і пунктирні лінії відсутні.

В ще одному іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (B-3),



(B-3)

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано і
 20 - кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок; і
 - m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 або 10.

В особливому втіленні, m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 або 6.

25 Переважними сполуками формули B-3 є такі, де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано, m є 0, і пунктирні лінії відсутні.

Переважають сполуками формули B, B-1, B-2 і B-3 є такі, де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано, m є 0, і пунктирні лінії відсутні. Іншими особливими сполуками формули B, B-1, B-2 і B-3 є такі, де R^1 вибирають з -O-арилу, -S-арилу, і -NH-арилу, переважно -O-фенілу, -S-фенілу, -NH-фенілу,

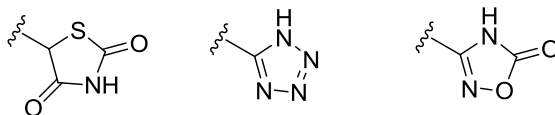
30 - кожен з R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і Z^1 є таким як тут описано і

- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально одна пунктирна лінія утворює подвійний зв'язок, переважно пунктирні лінії відсутні; і

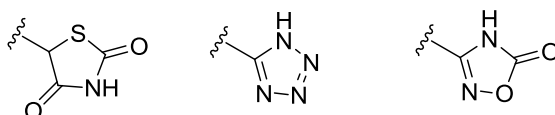
- m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 або 6, переважно m є 0.

Ще одними іншими переважними сполуками формули В, В-1, В-2 і В-3 є такі, де кожен з R¹, R^{2a}, R^{2b}, R⁴ і Z¹ є таким як тут описано і

- R³ вибирають з -COOH, COOалкілу (переважно -COOMe або -COOEt, більш переважно -COOMe), -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CN), -P(O)OH₂;

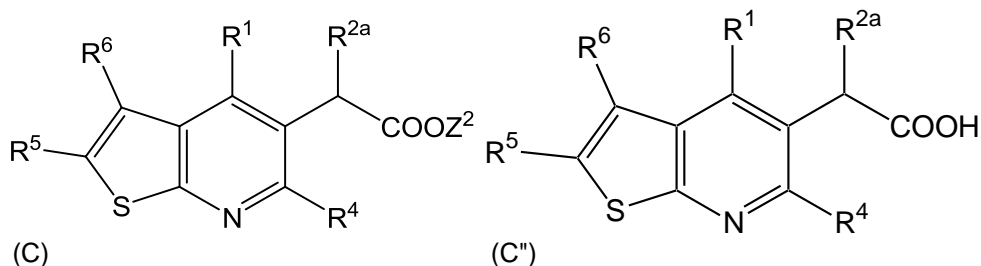


переважно з -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CN), -P(O)OH₂;



- кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально одна пунктирна лінія утворює подвійний зв'язок, переважно пунктирні лінії відсутні; і
- m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 або 6, переважно m є 0.

В іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (C) або (C"),



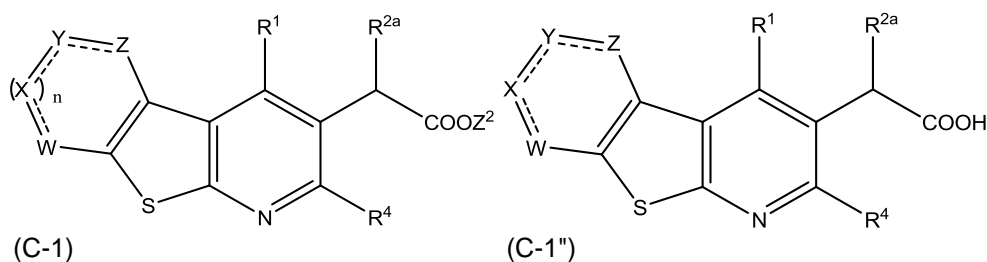
де кожен з R¹, R⁴, R⁵, R⁶, Z¹ і Z² є таким як тут описано, що включені у втілення, і
- R^{2a} вибирають з ціано; алкілу; алкенілу; алкінілу; циклоалкілу; циклоалкенілу; циклоалкінілу; арилалкілу; арилалкенілу; арилалкінілу; гетероцикл-алкілу; гетероцикл-алкенілу; або гетероцикл-алкініл;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми в циклоалкілі, циклоалкенілі, циклоалкінілі, алкілі, алкенілі або алкінілі вибирають з атомів O, S і N;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл; або гетероцикл-алкініл вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z¹;

* і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.

В більш особливому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (C-1) або (C-1"),



де кожен з R^1 , R^4 , W, X, Y, Z, пунктирні лінії, n, Z^1 і Z^2 є таким як тут описано, включені у втілення, і

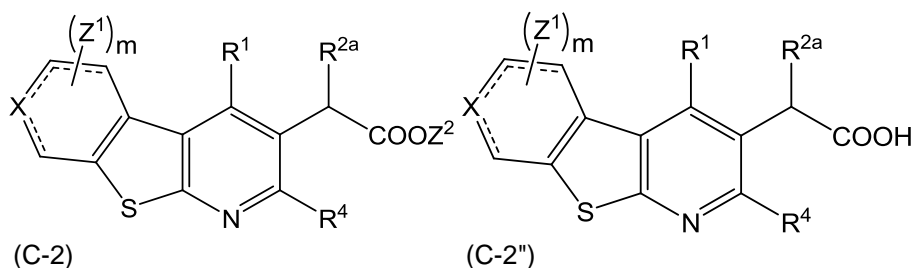
- R^{2a} вибирають з ціано; алкілу; алкенілу; алкінілу; циклоалкілу; циклоалкенілу; циклоалкінілу; арилалкілу; арилалкенілу; арилалкінілу; гетероцикл-алкілу; гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкініл;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми в циклоалкілі, циклоалкенілі, циклоалкінілі, алкілі, алкенілі або алкінілі вибирають з атомів O, S і N;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

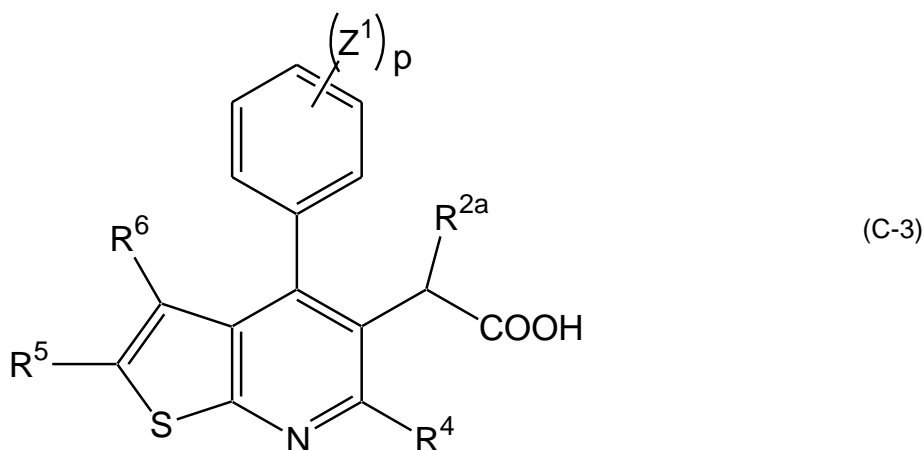
* і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.

В ще одному більш особливому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (C-2) або (C-2''),



де кожен з R^1 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , X, пунктирні лінії, m, Z^1 і Z^2 є таким як тут описано для формули C-1 і C-1'.

В ще одному іншому втіленні, сполуки винаходу мають структурну формулу (C-3),



де кожен з R^4 , R^5 , R^6 і Z^1 є таким як тут описано, включені у втілення, і

- R^{2a} вибирають з ціано; алкілу; алкенілу; алкінілу; циклоалкілу; циклоалкенілу; циклоалкінілу; арилалкілу; арилалкенілу; арилалкінілу; гетероцикл-алкілу; гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми в циклоалкілі, циклоалкенілі, циклоалкінілі, алкілі, алкенілі або алкінілі вибирають з атомів O, S і N;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

* і де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі

згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.

- р вибирають з 0; 1; 2; 3; 4 або 5.

5 В більш особливому втіленні, р вибирають з 0; 1; 2 або 3.

Особливі втілення цього аспекту описуються у пунктах формули і стосуються підтипів сполук винаходу. Зокрема, у втіленнях, терміни алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути обмежені їх циклічними або лінійними підгрупами (такими як лінійний алкіл або циклоалкіл для алкілу).

В особливому втіленні, сполуки представленого винаходу вибирають з наступного переліку:

- 10 - Метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил (2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
- Метил (2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
- Метил (3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
15 - Метил (2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
- Метил (3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
- Метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил (6-метил-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
20 - Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
25 - Метил [2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
30 - Метил [2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]ацетат;
- Метил [7-метил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетат;
35 - Метил [7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
40 - Метил [2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил (6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-б]піридин-5-іл)ацетат;
45 - Метил [2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
50 - Метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
55 - Метил [2-метил-4-(2-метил-1Н-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил [2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;

- Метил [2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
- Етил [7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат;
- 5 - Етил 2-[2,7-диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат;
- Етил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-спіро[[1,3]діоксолан-2,7]-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1-аза-7-оксофлуорен-3-іл]пентаноат;
- Етил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
- 10 - Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-(2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноат;
- Метил 2-(3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноат;
- 15 - Метил 2-(2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноат;
- Метил 2-(2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноат;
- Метил 2-(3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 20 - Метил 2-(6-метил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 25 - Метил 2-[2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-О-метоксиметилетер-бутаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-О-метокси-бутаноат;
- 30 - Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]акрилат;
- Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-циклопентилацетат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метоксипропаноат;
- 35 - Метил 2-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 40 - Метил 2-[2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 45 - Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-бензилоксипропаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-фенілпропаноат;
- 50 - Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-метилпентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 55 - Метил 2-[2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;

- Метил 2-[2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-(6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-6,6,6-трифторгексаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(2-метил-1-пропіл-1H-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-фенілбутаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилбутаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилпентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-пент-4-ин-оат;
- Метил 2-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентаноат;
- Етил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропаноат;
- 2-[2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- [2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- [2-Метил-4-феніл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- (2,3,6-Триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)оцтова кислота;
- (3-Етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)оцтова кислота;
- (2-Етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)оцтова кислота;
- 2-(2,6-Диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)оцтова кислота;
- [2-Метил-4-феніл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-(2,3,6-Триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 2-(3-Етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 2-(2,6-Диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 2-(2-Етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;

- (2S)-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- (2R)-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 5 - 2-[2-Метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-(3,6-Диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 10 - 2-(6-Метил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 3-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]дигідрофуран-2(3Н)-он;
- 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-О-метокси-
- 15 бутанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-циклопентилоцтова кислота;
- 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]акрилова кислота;
- 20 - 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метоксипропанова кислота;
- 2-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 25 - 2-[2-метил-7-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 30 - 2-[2-Метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова
- 35 кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-фенілпропанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 40 - 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-метилпентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова
- 45 кислота;
- 2-[2-Метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 50 - 2-[2-Метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-(6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова
- 55 кислота;
- 2-[2-Метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;

- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-6,6,6-трифторгексанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 5 - 2-[2-Метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 10 - 2-[2-Метил-4-(2-метил-1-пропіл-1Н-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 15 - 2-[2-Метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-фенілбутанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилбутанова кислота;
- 20 - 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилпентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентанова кислота;
- 25 - 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-пент-4-иноєва кислота;
- 2-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- 30 - 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентанова кислота;
- 2-[7-Бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентанова кислота;
- 35 - 2-[2,7-Диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропанова кислота;
- N-ціано-2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанамід;
- 40 - 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанамід;
- Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетат;
- Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксиацетат;
- 45 - 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтова кислота;
- 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксiaoцтова кислота;
- Метил 2-[2-Метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетат;
- 50 - 2-[2-Метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтова кислота
- 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаннітрил;
- 2-Метил-4-(п-толіл)-3-[1-(1Н-тетразол-5-іл)бутил]-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин;
- 55 - Метил 2-[2-метил-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетат;
- 2-[2-метил-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтова кислота;

- 3-(1-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]бутил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он;
- Етил [2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
- Етил 2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 5 - 2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 5-[1-(2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)бутил]тіазолідин-2,4-діон;
- Етил (4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбоксилат;
- Метил 2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 10 - 2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- Метил 2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 15 - 2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- Метил 2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 20 - Метил 2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 25 - Метил 2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- Диметил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]метилфосфат;
- 30 - Диметил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]бутилфосфат;
- 1-(2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)бутилфосфонова кислота;
- 35 - Метил 2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- Етил [7-ацетил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат;
- 40 - [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,6-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- 45 - [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,8-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- Метил 2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіяцетат;
- 2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 50 - 2-[2-метил-4-(феніламіно)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота.
- [2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- 55 - [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
- Метил 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота; і
- 2-[2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова
- 60 кислота.

В особливому втіленні всіх формул, втіленнях і пунктах формули тут, коли прийнятно, R^1 вибирають із заміщеного або незаміщеного арилу, гетероарилу, C_1 - C_6 алкілу, -O-арилу, -S-арилу, -NH-арилу, -O-гетероциклу, -S-гетероциклу, -NH-гетероциклу (переважно з арилу або гетероарилу), і в ще більш особливому втіленні вибирають з фенілу, -O-фенілу, -S-фенілу, -NH-фенілу, піридинілу, фуранілу, тіофенілу, індолілу, бензофуранілу, т-бутилу і бензо[d][1,3]діоксолілу (переважно бензо[d][1,3]діоксол-5-ілу), переважно R^1 вибирають з фенілу, де згаданий арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкіл, -O-арил, -S-арил і -NH-арил (переважно з арил або гетероарил), або більш особливо феніл, -O-феніл, -S-феніл, -NH-феніл, піридиніл, фураніл, тіофеніл, індоліл, бензофураніл, т-бутил, і бензо[d][1,3]діоксоліл (переважно бензо[d][1,3]діоксол-5-іл), переважно феніл, можуть бути незаміщеними або заміщеними, в особливому втіленні заміщеними Z^1 . Переважно, R^1 вибирають з фенілу, толілу, хлорфенілу, дихлорфенілу, фторфенілу, трифторметилфенілу, етилфенілу, метоксифенілу, диметоксифенілу, трифторметоксифенілу, піридинілу, фуранілу, тіофенілу, індолілу, бензофуранілу, т-бутилу і бензо[d]діоксолілу (переважно бензо[d][1,3]діоксол-5-ілу).

В іншому особливому втіленні всіх формул, втіленнях і пунктах формули тут, R^1 є заміщений феніл, в особливому втіленні заміщений одним або більше Z^1 . Переважно R^1 є феніл заміщений однією або більше груп, що вибирають з метилу, етилу, хлору, фтору, трифторметилу, гідроксилу і метокси. Більш переважно, R^1 є п-толіл, незаміщений або заміщений однією або більше Z^1 . Більш особливо, R^1 є о-гідрокси-п-толіл.

В ще більш особливому втіленні формул, втілень і пунктах формули тут, R^1 незалежно вибирають з наступних: арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероцикл-алкіл; гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл;

* де згаданий арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкілі, алкенілі або алкінілі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

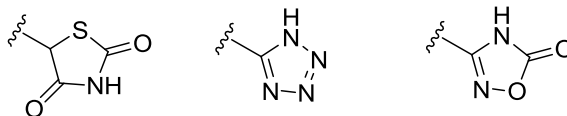
* і де згаданий арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикл-алкіл, гетероцикл-алкеніл або гетероцикл-алкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикл-алкілу, гетероцикл-алкенілу або гетероцикл-алкінілу можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$.

В іншому особливому втіленні, R^1 вибирають з -O-арилу, -S-арилу, -NH-арилу, -O-гетероциклу, -S-гетероциклу і -NH-гетероциклу.

В іншому особливому втіленні всіх формул, пунктів формули і втілень тут, один з R^{2a} і R^{2b} не є водень. Переважно, один з R^{2a} і R^{2b} є водень і інший вибирають з групи, що містить C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6 -алкокси, більш переважно вибирають з групи, що містить C_1 - C_4 алкіл і C_1 - C_4 -алкокси, переважно н-пропіл і бутокси, або один з R^{2a} і R^{2b} є водень і інший узятий разом з R^3 утворюючи гама-лактоновий радикал, переважно дигідрофуран-2(3H)-оновий радикал.

В ще одному іншому особливому втіленні всіх формул, пунктів формули і втілень тут, R^3 вибирають з -COOH, COOалкілу (переважно -COOMe або -COOEt, більш переважно -COOMe), -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CN), -P(O)OH₂;



переважно R^3 є -COOH або -COOалкіл (переважно -COOMe або -COOEt, більш переважно -COOMe), більш переважно R^3 є -COOH.

В ще одному іншому особливому втіленні всіх формул, пунктів формули і втілень тут, R^4 вибирають з водню, гідроксилу, алкілу або арилу, де згаданий алкіл і арил можуть бути незаміщеними або заміщеними, в особливому втіленні заміщеними Z^1 . Переважно, R^4 переважно вибирають з водню, алкілу або арилу, де згаданий алкіл і арил може бути незаміщеним або заміщеними в особливому втіленні заміщеним Z^1 . Більш переважно, R^4 вибирають з C_1 - C_4 алкілу, навіть більш переважно R^4 є метилу.

В ще одному іншому втіленні всіх формул, пунктів формули і втілень тут, R^5 і R^6 узяті разом утворюють 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані;

* де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N;

* і де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце може бути незаміщеним або заміщеним

одним або більше Z^1 , як тут визначено;

* і де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи $C=O$, $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$, переважно, за умови, що $C=O$ не є сусіднім з атомом N в 6-членному кільці, більш особливо два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ або $S(O)_2$.

Згідно з другим аспектом, винахід стосується сполук описаних тут для використання як медикаменту або лікарського засобу, більш особливо, для застосування як противірусного медикаменту і для застосування при профілактиці або лікуванні вірусної інфекції у суб'єкта (тварини, ссавця або людини).

Представлений винахід також стосується застосування сполук формули (включаючи, але не обмежується A, B і C) і пунктів, як противірусних сполук, більш особливо, як сполук активних проти ретровірусів, ще більш особливо, проти ВІЛ. Винахід також стосується застосування сполук винаходу для виготовлення медикаменту або як фармацевтичного активного інгредієнта, особливо, як інгібітора реплікації вірусу, наприклад, для виготовлення медикаменту або фармацевтичної композиції, що має противірусну активність для профілактики і/або лікування вірусних інфекцій у людей, ссавців і тварин в загалі. Представлений винахід також стосується способу профілактики або лікування вірусної інфекції, переважно ретровірусної інфекції у тварини, включаючи ссавців, включаючи людину, що включає введення тварині, що потребує такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу як активного інгредієнта, переважно, в суміші з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм.

Інший аспект винаходу також стосується способів одержання сполук формул і пунктів формули розкритих тут. Також аспектом представленого винаходу є проміжні сполуки, що використовуються в способах одержання описаних тут.

Одне з втілень стосується способу одержання сполук згідно з винаходом, що включає стадії:

- взаємодію бета-кетонітрилу формули $R^1-C(O)CH_2CN$ із сполукою формули $R^6C(O)CH_2R^5$ в присутності сірки і сильної основи в полярному протонному розчиннику або в полярному апротонному розчиннику при температурі від 60 °C до 100 °C;

- взаємодію одержаного 2-амінотіофену, продукту реакції попередньої стадії, із сполукою формули $R^4C(O)CH_2CH_2R^3$ в присутності триметилхлорсилану в полярному апротонному розчиннику при температурі від 50 °C до 200 °C;

- необов'язково, взаємодію сполуки одержаної на попередній стадії із сполукою, що має структурну формулу $R^{2a}-X$ і/або $R^{2b}-X$ завдяки нуклеофільному заміщенню (де X є групою, що відходить).

Інше втілення стосується способу одержання сполук згідно з винаходом, що включає стадії:

- взаємодію ціаноацетатного похідного формули $ROC(O)CH_2CN$ із сполукою формули $R^6C(O)CH_2R^5$ в присутності сірки і сильної основи в полярному протонному розчиннику або в полярному апротонному розчиннику при температурі від 20 °C до 100 °C;

- взаємодію попередньо одержаного похідного 2-аміно-4,5-дизаміщеного-тіофен-3-карбоксилату із сполукою формули $R^4C(=CHCOOZ^2)OZ^2$ в неполярному апротонному розчиннику при температурі від 80 °C до 140 °C з одержанням енаміну, який піддають внутрішньомолекулярній циклізації в присутності сильної основи в полярному протонному розчиннику з утворенням похідного 5,6-заміщеного-4-гідрокситієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату;

- перетворення 4-гідроксильних групи на галоген використовуючи стандартні методики відомі фахівцю в цій галузі;

- відновлення естерної групи до первинного спирту, який негайно окислюють до альдегіду згідно із стандартними методиками відомими фахівцю в цій галузі;

- перетворення похідного 5,6-заміщеного-4-галогенотієно[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду на похідне 2-(5,6-заміщений-4-галогенотієно[2,3-b]піридин-5-іл)-2-гідроксиацетату додаючи триметилсилілціанід в присутності йодиду цинку з наступним гідролізом в кислому середовищі;

- введення залишку R^{2a} і/або R^{2b} згідно з методиками відомими фахівцю в цій галузі;

- заміщення атома 4-галогену в попередньо одержаній сполуці особливим чином (амінування, алкілювання, арилювання) використовуючи придатні хімічні реагенти з одержанням бажаних сполук;

- гідроліз естерів одержаних на попередній стадії одержуючи бажані вільні похідні карбонових кислот.

Ще один інший аспект представленого винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містить сполуки винаходу формул і формули винаходу приведеної тут в суміші з принаймні

одним фармацевтично прийнятним носієм, де активний інгредієнт переважно присутній в концентрації в інтервалі приблизно від 0,1 до 100 мас. %, і застосування цих похідних, а саме як лікарських засобів, корисне для лікування суб'єктів, що страждають на вірусну інфекцію, зокрема, ретровірусну інфекцію.

Винахід також стосується застосування композиції, що містить (а) одну або більше сполук винаходу (формул і формули винаходу приведені тут), і (b) один або більше вірусних інгібіторів, як біологічно активних агентів у відповідних пропорціях, таких що забезпечують синергічний ефект проти вірусної інфекції у ссавця, наприклад, у формі комбінованої рецептури для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні вірусної інфекції. В межах рамок цього втілення винаходу, інгібітори вірусного ферменту, що використовуються як терапевтично активні інгредієнти (b) можуть належати до категорій вже відомих в цій галузі. В особливому втіленні, сполуки представленого винаходу можуть бути об'єднані з наступними сполуками:

- нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (RT), такі як, але не обмежується, азидотимідин (AZT) і ламівудин (3TC),
- нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як, але не обмежується, тенофовір (R-PMRA),
- ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як, але не обмежується, невірапін, ефавіренз,
- інгібітори протеази, такі як, але не обмежується, нелфінавір, саквінавір, ритонавір і ампренавір,
- інгібітори злиття, такі як енфувітид, або
- інгібітори інтеграції, такі як ралтегравір або елвітегравір.

Більш загально, винахід стосується сполук формул, втілень і формули винаходу тут корисних як агенти, що мають біологічну активність або як діагностичні агенти. Будь-які використання згадані стосовно представленого винаходу можуть бути обмежені немедичними застосуванням, нетерапевтичним застосуванням, недіагностичним застосуванням, або виключно *in vitro* використанням, або використанням стосовно клітин виділених з тварини.

Винахід також стосується застосування сполук винаходу, як хімічних засобів для вірології і біохімії. Зокрема, вони можуть бути використані як дослідницькі засоби при вивченні біології ВІЛ.

Детальний опис винаходу

Термін "який необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S, і N" як тут використовується, стосується групи, де один або більше атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки і, таким чином, включають, в залежності від групи до якої відноситься, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, циклогетероалкіл, циклогетероалкеніл, циклогетероалкініл, гетероарил, арилгетероалкіл, гетероарилалкіл, гетероарилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, гетероарилалкеніл, гетероарилалкініл, гетероарилгетероалкініл, серед інших. Іншими словами, цей термін означає, що $-CH_3$ може бути замінений NH_2 , $-CH_2-$ замінений $-NH-$, $-O-$ або $-S-$, $-CH=$ замінений $-N=$ і $\equiv CH$ замінений $\equiv N$. Крім того, цей термін також включає, в залежності від групи до якої стосується, як приклад, алкокси, алкенілокси, алкінілокси, алкіл-O-алкілен, алкеніл-O-алкілен, арилалкокси, бензилокси, гетероцикл-гетероалкіл, гетероцикл-алкокси, серед інших. Як приклад, термін "алкіл, який необов'язково включає один або більше гетероатомів, де згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S, і N" також стосується гетероалкілу, де значення алкілу включає один або більше гетероатомів в вуглеводневому ланцюзі, де гетероатоми можуть бути розташовані на початку вуглеводневого ланцюга, у вуглеводневому ланцюзі або в кінці вуглеводневого ланцюга. Прикладами гетероалкілу є метокси, метилтіо, етокси, пропокси, CH_3-O-CH_2- , CH_3-S-CH_2- , $CH_3-CH_2-O-CH_2-$, CH_3-NH- , $(CH_3)_2-N-$, $(CH_3)_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$, серед багатьох інших прикладів. Як приклад, термін "арилалкіл, який необов'язково включає один або більше гетероатомів в алкільному ланцюзі, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S, і N" також стосується арилгетероалкілу, де значення арилалкілу включає один або більше гетероатомів у вуглеводневому ланцюзі, де гетероатоми можуть бути розташовані на початку вуглеводневого ланцюга, у вуглеводневому ланцюзі або в кінці вуглеводневого ланцюга. Таким чином, "арилгетероалкіл" включає арилокси, арилалкокси, арил-алкіл-NH- і т.і. і прикладами є фенокси, бензилокси, арил- CH_2-S-CH_2- , арил- CH_2-O-CH_2- , арил-NH- CH_2- серед багатьох інших прикладів. Те ж саме стосується "гетероалкенілу", "гетероалкінілу" і інших термінів використовуваних тут стосовно, до яких використовують "який необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S, і N". Як тут

використовується і якщо не вказано інше, вираз "де згадане 5, 6 або 7-членне ненасичене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N" означає будь-який 5, 6 або 7-членний ненасичений циклоалкіл, будь-який 5, 6 або 7-членний арил і будь-який 5, 6 або 7-членний моно-ненасичений, мульти-ненасичений або ароматичний O, S і/або N вмісний гетероцикл.

Термін, що використовується стосовно хімічної групи "де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданої групи можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂", як тут використовується, стосується групи, де два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданої групи узяті разом утворюють C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂. Іншими словами, вираз означає, що атом вуглецю або гетероатом згаданої групи може бути окиснений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂. Як приклад, термін стосується "алкілу, де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого алкілу можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂", і включає серед інших приклади CH₃-C(O)-CH₂-, CH₃-C(O)-, CH₃-C(S)-CH₂- і (CH₃)₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-. Крім того, як тут використовується і якщо не вказано інше, вираз "два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданого 5, 6 або 7-членного ненасиченого кільця можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂" означає, що атом вуглецю або гетероатом кільця може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.

Комбінація для групи "яка необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S, і N" і "де необов'язково два або більше атомів водню на атомі вуглецю або гетероатомі згаданої групи можуть бути узяті разом утворюючи C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂" може об'єднувати два аспекти описані тут вище і включає, якщо групою якої стосується є алкіл, серед інших прикладів, CH₃-COO-, CH₃-COO-CH₂-, CH₃-NH-CO-, CH₃-NH-CO-CH₂-, CH₃-NH-CS-CH₂-, CH₃-NH-CS-NH-CH₂-, CH₃-NH-S(O)₂- і CH₃-NH-S(O)₂-NH-CH₂-.

Термін "група, що відходить", як тут використовується, означає хімічну групу, яка є прийнятною для заміщення нуклеофілом, або відщеплюванню, або гідролізується в основному або кислому середовищі. В особливому втіленні, групу, що відходить, вибирають з атома галогену (наприклад, Cl, Br, I) або сульфонату (наприклад, мезилат, тозилат, трифлат).

Термін "алкіл", як тут використовується, означає C₁-C₁₈ нормальний, вторинний або третинний, лінійний або циклічний, розгалужений або лінійний вуглеводень, що не містить ненасичених зв'язків. Прикладами є метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-метил-1-пропіл (i-Bu), 2-бутил (v-Bu) 2-метил-2-пропіл (t-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. В особливому втіленні, термін алкіл стосується C₁₋₁₂ вуглеводнів, ще більш особливо, C₁₋₆ вуглеводнів, як додатково визначено тут вище.

Термін "лінійний алкіл", як тут використовується, означає C₁-C₁₈ нормальний, вторинний або третинний, лінійний, розгалужений або лінійний вуглеводень, що не містить ненасичених зв'язків. Прикладами є метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-метил-1-пропіл (i-Bu), 2-бутил (v-Bu) 2-метил-2-пропіл (t-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил і 3,3-диметил-2-бутил.

Як тут використовується і якщо не вказано інше, термін "циклоалкіл" означає моноциклічний насичений вуглеводневий моновалентний радикал, що має від 3 до 10 атомів вуглецю, такий як наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і т.і., або C₇₋₁₀ поліциклічний насичений вуглеводневий моновалентний радикал, що має від 7 до 10 атомів вуглецю, такий як, наприклад, норборніл, фенчил, триметилтрициклогептил або адамантил.

Термін "алкеніл", як тут використовується, означає C₂-C₁₈ нормальний, вторинний або третинний, лінійний або циклічний, розгалужений або нерозгалужений вуглеводень з принаймні одним (зазвичай 1-3, переважно 1) ненасиченим, а саме вуглець-вуглець, sp² подвійним зв'язком. Прикладами є, але не обмежується: етилен або вініл (-CH=CH₂), аліл (-CH₂CH=CH₂), циклопентеніл (-C₅H₇), циклогексеніл (-C₆H₉) і 5-гексеніл (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). Подвійний зв'язок може бути в цис або транс конфігурації. В особливому втіленні, термін алкеніл стосується C₁₋₁₂ вуглеводнів, ще більш особливо, C₁₋₆ вуглеводнів як додатково визначено тут вище.

Термін "лінійний алкеніл", як тут використовується, стосується C_2-C_{18} нормального, вторинного або третинного, лінійного, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводню з принаймні одним (зазвичай 1-3, переважно 1) ненасиченим, а саме, вуглець-вуглець, sp^2 подвійним зв'язком. Прикладами є, але не обмежується: етилен або вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$) і 5-гексеніл ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). Подвійний зв'язок може бути в цис або транс конфігурації.

Термін "циклоалкеніл", як тут використовується, стосується C_2-C_{18} нормального, вторинного або третинного, циклічного вуглеводню з принаймні одним (зазвичай 1-3, переважно 1) ненасиченим, а саме, вуглець-вуглець, sp^2 подвійним зв'язком. Прикладами є, але не обмежується: циклопентеніл ($-C_5H_7$) і циклогексеніл ($-C_6H_9$). Подвійний зв'язок може бути в цис або транс конфігурації.

Термін "алкініл", як тут використовується, стосується C_2-C_{18} нормального, вторинного або третинного, лінійного або циклічного, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводню з принаймні одним (зазвичай 1-3, переважно 1) ненасиченим, а саме, вуглець-вуглець, sp потрійним зв'язком. Прикладами є, але не обмежується: ацетилен ($-C\equiv CH$) і пропаргіл ($-CH_2C\equiv CH$). В особливому втіленні, термін алкініл стосується C_{1-12} вуглеводнів, ще більш особливо, C_{1-6} вуглеводнів, як додатково визначено тут вище.

Термін "лінійний алкініл", як тут використовується, стосується C_2-C_{18} нормального, вторинного або третинного, лінійного, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводню з принаймні одним (зазвичай 1-3, переважно 1) ненасиченим, а саме, вуглець-вуглець, sp потрійним зв'язком. Прикладами є, але не обмежується: ацетилен ($-C\equiv CH$) і пропаргіл ($-CH_2C\equiv CH$).

Термін "циклоалкініл", як тут використовується, стосується C_2-C_{18} нормального, вторинного або третинного, циклічного вуглеводню з принаймні одним (зазвичай 1-3, переважно 1) ненасиченим, а саме, вуглець-вуглець, sp потрійним зв'язком. Прикладами є, але не обмежується: циклогекс-1-ин і етилен-циклогекс-1-ин.

Терміни "алкілен", як тут використовується, в кожному випадку стосуються насиченого, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводневого радикалу з 1-18 атомами вуглецю (більш особливо, 1-12 або 1-6 атомами вуглецю), і має два моновалентні радикальні центри одержані при видаленні двох атомів водню на одному або двох різних атомах вуглецю алкану. Типовими алкіленовими радикалами є, але не обмежується: метилен ($-CH_2-$), 1,2-етил ($-CH_2CH_2-$), 1,3-пропіл ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), і т.і.і.

Термін "арил", як тут використовується, означає ароматичний вуглеводневий радикал з 6-20 атомів вуглецю, що утворюється при видаленні водню з атома вуглецю ароматичної циклічної системи. Типовими арильними групами є, але не обмежується 1 кільце, або 2 або 3 кільця конденсовані разом, радикали похідні від бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу і т.і.і. В особливому втіленні, термін "ароматична циклічна система" означає моноциклічну ароматичну циклічну систему або бі- або трициклічну систему, в якій принаймні одне кільце є ароматичним. Крім того, в цьому втіленні, типовими арильними групами є, але не обмежується, 1 кільце або 2 або 3 кільця конденсовані разом, радикали похідні від бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу, 2,3-дигідро-1H-інденіл, 5,6,7,8-тетрагідронафталеніл, 1,2,6,7,8,8a-гексагідроаценафтиленіл, 1,2-дигідроаценафталеніл і т.і.і.

"Арилалкіл", як тут використовується, стосується алкільного радикалу, в якому один з атомів водню приєднаних до атому вуглецю, типowo термінальний або sp^3 атом вуглецю, замінений арильним радикалом. Типовими арилалкільними групами є, але не обмежується, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 2-фенілетен-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, 2-нафтилетен-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл і т.і.і. Арилалкільна група містить 6-20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний замісник арилалкільної групи має 1-6 атомів вуглецю і арильний замісник має 5-14 атомів вуглецю.

"Арилалкеніл", як тут використовується, стосується алкенільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилалкенільна група містить 6-20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний замісник арилалкенільної групи має 1-6 атомів вуглецю і арильний замісник має 5-14 атомів вуглецю.

"Арилалкініл", як тут використовується, стосується алкінільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилалкінільна група містить 6-20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний замісник арилалкінільної групи має 1-6 атомів вуглецю і арильний замісник має 5-14 атомів вуглецю.

Термін "гетероцикл", як тут використовується, означає насичену, ненасичену або ароматичну циклічну систему, що включає, принаймні, один N, O, S або P. Таким чином, гетероцикл включає гетероарильні групи. Гетероцикл, як тут використовується, включає як

приклад і не обмежується гетероциклами описаними в Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocycle Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), особливо Розділи 1, 3, 4, 6, 7, і 9; "The Chemistry of Heterocycle Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 до сьогодні), зокрема, Томи 13, 14, 16, 19, і 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. і Scriven, E. "Comprehensive Heterocycle Chemistry" (Pergamon Press, 1996); і J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В особливому втіленні, термін означає піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тiazоліл, тетрагідротіофеніл, окислений по сірці тетрагідротіофеніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталініл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, біс-тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, біс-тетрагідропіраніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азокініл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хінозолініл, цинолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл, бензотієніл, бензотіазоліл, ізатіноіл, 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолініл, хроманіл, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл і 2,3-дигідробензофураніл, переважно він означає піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тiazоліл, тетрагідротіофеніл, окислений по сірці тетрагідротіофеніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталініл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, біс-тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, біс-тетрагідропіраніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азокініл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хінозолініл, цинолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл, бензотієніл, бензотіазоліл і ізатіноіл.

"Гетероцикл-алкіл", як тут використовується, стосується алкільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю, типово з термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Прикладом гетероцикл-алкільної групи є 2-піридил-метилєн. Гетероцикл-алкільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний замісник гетероцикл-алкільної групи має 1-6 атомів вуглецю і гетероцикл має 5-14 атомів вуглецю.

"Гетероцикл-алкеніл", як тут використовується, стосується алкенільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю замінений гетероциклічним радикалом. Гетероцикл-алкенільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний замісник гетероцикл-алкенільної групи має 1-6 атомів вуглецю і гетероцикл має 5-14 атомів вуглецю.

"Гетероцикл-алкініл", як тут використовується, стосується алкінільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю замінений гетероциклічним радикалом. Гетероцикл-алкінільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний замісник гетероцикл-алкінільної групи має 1-6 атомів вуглецю і гетероцикл має 5-14 атомів вуглецю.

"Гетероарил" означає ароматичне кільце, що включає, принаймні, один N, O, S, або P. Прикладами гетероарилу є, але не обмежується, піридил, дигідропіридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, s-триазиніл, оксазоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, фураніл, тіофураніл, тієніл і піроліл.

"Гетероарил-алкіл", як тут використовується, стосується алкільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю, типово з термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Прикладом гетероарил-алкільної групи є 2-піридил-метилєн. Гетероарил-алкільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний

замісник гетероарил-алкільної групи має 1-6 атомів вуглецю і гетероарил має 5-14 атомів вуглецю.

"Гетероарил-алкеніл", як тут використовується, стосується алкенільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю замінений гетероарильним радикалом.
5 Гетероарил-алкенільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний замісник гетероарил-алкільної групи має 1-6 атомів вуглецю і гетероарил має 5-14 атомів вуглецю.

"Гетероарил-алкініл", як тут використовується, стосується алкінільного радикалу, в якому один з атомів водню зв'язаний з атомом вуглецю замінений гетероарильним радикалом.
10 Гетероарил-алкінільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний замісник гетероарил-алкінільної групи має 1-6 атомів вуглецю і гетероарил має 5-14 атомів вуглецю.

Як приклад, вуглецьзв'язані гетероциклічні кільця приєднані по положенню 2, 3, 4, 5, або 6 піридину, положенню 3, 4, 5, або 6 піридазину, положенню 2, 4, 5, або 6 піримідину, положенню 2, 3, 5, або 6 піразину, положенню 2, 3, 4, або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, положенню 2, 4, або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, положенню 3, 4, або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, положенню 2 або 3 азиридину, положенню 2, 3, або 4 азетидину, положенню 2, 3, 4, 5, 6, 7, або 8 хіноліну або положенню 1, 3, 4, 5, 6, 7, або 8 ізохіноліну. Ще більш типово, вуглецьзв'язаними гетероциклами є 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл.

Як приклад, азотзв'язані гетероциклічні кільця приєднані по положенню 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1Н-індазолу, положенню 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, положенню 4 морфоліну, і положенню 9 карбазолу, або β-карболіну. Ще більш типово, азотзв'язаними гетероциклами є 1-азиридиніл, 1-азетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл і 1-піперидиніл.

Як тут використовується і якщо не вказано інше, терміни "алкокси", "циклоалкокси", "арилокси", "арилалкілокси", "оксигетероцикл", "тіо-алкіл", "тіо-циклоалкіл", "арилтіо", "арилалкілтіо" і "тіогетероцикл" стосуються замісників, де алкільний радикал, відповідно, циклоалкільний, арильний, арилалкільний або гетероциклічний радикал (кожен з них, такий як тут визначено), приєднаний до атома кисню або атома сірки через простий зв'язок, такий як, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, бутокси, тіоетил, тіометил, фенілокси, бензилокси, меркаптобензил і т.і... Такі ж самі визначення будуть використовуватись для алкенільних і алкінільних радикалів замість алкілу.

Як тут використовується і якщо не вказано інше, термін галоген означає будь-який атом, що вибирають з групи, що містить фтор, хлор, бром і йод.

Будь-який замісник позначений як такий, що знаходиться в більше ніж в одному сайті в сполучі цього винаходу, повинен вибиратись незалежно.

Замісники необов'язково позначаються з або без зв'язків. Недивлячись на вказані зв'язки, якщо замісник є полівалентним (базуючись на його положенні в структурі, в якій він розташований), тоді розуміються будь-які і всі можливі орієнтації замісника.

Сполуки винаходу необов'язково ковалентно зв'язані у нерозчинній матриці і використовуються для афінної хроматографії (розділення, в залежності від природи груп сполук, наприклад, сполуки з підвішеним арилом є корисними в гідрофобних афінних розділеннях.

Сполуки винаходу використовуються лікування або профілактики вірусних інфекцій, більш особливо ретровірусних інфекцій, зокрема, ВІЛ інфекцій. Коли використовуються одна або більше сполук винаходу і формул, як тут визначено:

- сполука(и) може вводиться тварини або ссавцю (включаючи людину) для лікування будь-яким шляхом добре відомим в цій галузі, тобто, орально, інтраназально, підшкірно, внутрішньом'язово, інтрадермально, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, парентерально або за допомогою катетера.

- терапевтично ефективна кількість рецептури сполук(и), особливо для лікування вірусних інфекцій у людей і інших ссавців, переважно є кількістю, що інгібує реплікацію ретровірусу, як тут визначено, і відповідає кількості, яка гарантує рівень в плазмі від 1 мкг/мл і 100 мг/мл, необов'язково 10 мг/мл.

Представлений винахід також стосується способу профілактики або лікування вірусних інфекцій у суб'єкта або пацієнта шляхом введення пацієнтові, що цього потребує, терапевтично

ефективної кількості тієно[2,3-*b*]піридинів представленого винаходу. Терапевтично ефективна кількість сполук(и), особливо для лікування вірусних інфекцій у людей і інших ссавців, переважно є кількістю, що інгібує реплікацію ретровірусу. Придатна доза зазвичай знаходиться в інтервалі від 0,001 мг до 60 мг, необов'язково від 0,01 мг до 10 мг, необов'язково від 0,1 мг до 1 мг на день на кг маси тіла людей. В залежності від паталогічного стану, що лікується, і стану пацієнта, загадана ефективна кількість може бути розділена на декілька піддоз на день або може бути введена більше ніж один раз на день.

Як прийнято в цій галузі, оцінка синергічної дії комбінованого лікарського засобу може бути зроблена базуючись на аналізі кількості взаємодій між окремими лікарськими засобами, використовуючи принцип половинної дії описаний Chou et al. in *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Коротко, цей принцип базується на тому, що взаємодії (синергізм, адитивність, антагонізм) між двома лікарськими засобами може бути визначений використовуючи комбінаційний індекс (тут далі згадується як CI) і визначається за наступним рівнянням:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

де ED_x є дозою першого або відповідно другого лікарського засобу використовуваного окремо (1a, 2a), або в комбінації з другим або відповідно першим лікарським засобом (1c, 2c), яка необхідна для забезпечення бажаної дії. Згаданий перший і другий лікарський засіб мають синергічну, або адитивну, або антагоністичну дії, коли $CI < 1$, $CI=1$ або $CI > 1$, відповідно.

Синергічна активність фармацевтичних композицій або комбінованих рецептур цього винаходу проти вірусної інфекції також може бути легко визначено за допомогою одного або більше тестів такий як, але не обмежується, спосіб ізоболограми, як було описано Elion et al. in *J. Biol. Chem.* (1954) 208:477-488 і Baba et al. in *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25:515-517, використовуючи EC_{50} для розрахунку фракційної інгібувальної концентрації (тут далі згадується як FIC). Коли мінімальний FIC індекс, що відповідає FIC об'єднаних сполук (наприклад, $FIC_x + FIC_y$), є еквівалентним 1,0, комбінація називається адитивною; коли його значення знаходиться між 1,0 і 0,5, комбінація називається субсинергічною, і коли він є нижче 0,5, комбінація визначається як синергічна. Коли мінімальний FIC індекс знаходиться між 1,0 і 2,0, комбінація визначається як субантагоністична і, коли він є вищим за 2,0, комбінація визначається як антагоністична.

Цей принцип може бути застосований до комбінації різних протівірусних засобів винаходу або до комбінації протівірусних засобів винаходу з іншими лікарськими засобами, що проявляють анти-ВІЛ активність.

Крім того, винахід стосується фармацевтичної композиції або комбінованої рецептури, що має синергічну дію проти вірусної інфекції і містить:

Або:

A)

(а) комбінацію двох або більше похідних тієно[2,3-*b*]піридину представленого винаходу, і

(б) необов'язково, один або більше фармацевтичних екціпієнтів або фармацевтично прийнятних носіїв,

для одночасного, окремого або послідовного використання в лікуванні або профілактики ретровірусної інфекції

або

B)

(а) один або більше протівірусних агентів, і

(б) принаймні одне з похідних тієно[2,3-*b*]піридинів представленого винаходу, і

(с) необов'язково один або більше фармацевтичних екціпієнтів або фармацевтично прийнятних носіїв,

для одночасного, окремого або послідовного використання в лікуванні або профілактики ретровірусної інфекції.

Придатними протівірусними агентами для включення в синергічні протівірусні композиції або комбіновані рецептури цього винаходу є, наприклад, тенофовір, азидотимідин (AZT), ламівудин (ЗТС), невірапін, ефавірез, нелфінавір, саквінавір, ритонавір, ампренавір, енфувітид, рлвітегравір або елвітегравір.

Фармацевтична композиція або комбінована рецептура з синергічною активністю проти вірусної інфекції згідно з цим винаходом може містити похідні тієно[2,3-*b*]піридинів представленого винаходу в широкому кількісному інтервалі в залежності від плануємого застосування і очікуваної дії рецептури. Загалом, вміст похідних тієно[2,3-*b*]піридинів

представленого винаходу комбінованої рецептури знаходиться в межах від 0,1 до 99,9 мас. %, переважно від 1 до 99 мас. %, більш переважно від 5 до 95 мас. %.

Згідно з особливим втіленням винаходу, сполуки винаходу використовують в комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування або профілактики ретровірусних інфекцій, більш переважно ВІЛ. Крім того, винахід стосується застосування композиції, що містить:

(а) одну або більше сполук приведених тут формул, і

(б) один або більше інгібіторів ретровірусного ферменту, як біологічно-активних агентів у відповідних пропорціях, таких що забезпечують синергічну дію проти вірусної інфекції, зокрема ретровірусної інфекції у ссавця, наприклад, у формі комбінованої рецептури для одночасного, окремого або послідовного використання при лікуванні вірусної інфекції, такої як ВІЛ.

Більш особливо, винахід стосується сполук формули (A) корисних як агенти, що мають біологічну активність (особливо противірусну активність) або як діагностичних агентів. Будь-яке із застосувань згаданих стосовно представленого винаходу може бути обмежене немедичним застосуванням, нетерапевтичним застосуванням, недіагностичним застосуванням або виключно *in vitro* застосування або застосуванням стосовно клітин виділених з тварин.

Фахівець в цій галузі також повинен розуміти, що сполуки винаходу можуть існувати в різних протонованих станах, в залежності від, серед іншого, рН їх оточення. В той час як структурні формули приведені тут зображають сполуки тільки в одному з декількох можливих протонованих станів, повинно бути зрозуміло, що ці структури є тільки ілюстрацією і що винахід не обмежується будь-яким певним протонованим станом – будь-які і всі протоновані форми сполук попадають в рамки винаходу.

Термін "фармацевтично прийнятні солі", як тут використовується, означає терапевтично активні нетоксичні солі, які здатні утворювати сполуки приведених тут формул. Крім того, сполуки цього винаходу необов'язково містять солі сполук описаних тут, особливо фармацевтично прийнятні нетоксичні солі, що містять, наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} і Mg^{2+} . Такі солі можуть включати солі, що є похідними від комбінування прийнятних катіонів, таких як іони лужних і лужноземельних металів або амонію і четвертинні аміноіони з кислотним аніоном, типово карбоною кислотою. Сполуки винаходу можуть нести множинний позитивний або негативний заряди. Загальний заряд сполуки винаходу може бути або позитивним, або негативним. Будь-які зв'язані протиіони типово обумовлені способами синтезу і/або виділення, за допомогою яких одержують сполуки. Типовими протиіонами є, але не обмежується, амоній, натрій, калій, літій, галоїди, ацетат, трифторацетат, і т.і., і їх суміші. Повинно бути зрозуміло, що ідентичність будь-якого зв'язаного протиіону не є критичною ознакою винаходу, і що винахід охоплює сполуки зв'язані з будь-яким типом протиіону. Однак, оскільки сполуки можуть існувати в різноманітті різних форм, винахід охоплює не тільки форми сполук, що є зв'язаними з протиіонами (наприклад, сухі солі), але також форми, що не зв'язані з протиіонами (наприклад, водні розчини або розчини в органічних розчинниках). Солі з металами типово одержують реакцією гідроксиду металу із сполукою цього винаходу. Прикладами солей з металами, які одержують цим шляхом є солі, що містять Li^+ , Na^+ і K^+ . Менш розчинну сіль з металом можна осадити з розчину більш розчинної солі шляхом додаванням придатної сполуки металу. На додаток, солі одержують з кислот додаючи деякі органічні і неорганічні кислоти до основних центрів, типово амінів, або док кислотних груп. Прикладами таких прийнятних кислот є, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, наприклад, хлорводнева або бромводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.і.; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксипропанова, 2-гідроксипропанова, 2-оксипропанова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто, етандіонова), малінова, бурштинова (тобто, бутандіонова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, циклогексансульфамінова, саліцилова (тобто, 2-гідроксибензойна), п-аміносаліцилова і т.і... Крім того, цей термін також включає сольвати, які здатні утворювати сполуки приведених тут формул, також як і їх солі, такий як, наприклад, гідрати, алкоголяти і т.і... Нарешті, зрозуміло, що композиції описані тут включають сполуки винаходу в їх неіонізованих, також як і в цвтеріонній формі, і комбінації з стехіометричними кількостями води, як у випадку гідратів.

Також включеними в межі рамок цього винаходу є солі сполук з однією або більше амінокислот, особливо, з амінокислотами, що зустрічаються в природі і є протеїновими компонентами. Амінокислотою типово є амінокислота, що має бічний ланцюг з основною або кислотною групою, наприклад, лізин, аргінін або глутамін, або нейтральну групу, таку як гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Сполуки винаходу також включають їх фізіологічно прийнятні солі. Прикладами фізіологічно прийнятних солей сполук винаходу є солі, що походять від прийнятних основ, таких як лужний

метал (наприклад, натрій), лужноземельний метал (наприклад, магній), амоній і NX_4^+ (де $X \in C_1-C_4$ алкіл). Фізіологічно прийнятними солями атома водню або аміногрупи є солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, молочна, фумарова, винна, малеїнова, малінова, яблучна, ізотіонові, лактобіонові і бурштинові кислоти; органічні сульфонові кислоти, такі як метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова і п-толуолсульфонова кислоти; і неорганічні кислоти, такі як хлорводнева, сірчана, фосфорна і сульфамінова кислоти. Фізіологічно прийнятні солі сполук, що містять гідроксигрупи, є аніон згаданої сполуки в комбінації з придатним катіоном, таким як Na^+ і NX_4^+ (де X типово незалежно вибирають з наступних: H або C_1-C_4 алкільна група). Однак, солі кислот або основ, які не є фізіологічно прийнятними можуть також знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фізіологічно прийнятної сполуки. Всі солі, що походять або не походять від фізіологічно прийнятної кислоти або основи, знаходяться в межах представленого винаходу.

Як тут використовується і якщо не вказано інше, термін "енантіомер" означає кожен окрему оптично активну форму сполуки винаходу, що має оптичну чистоту або енантіомерний надлишок (як визначено за способами стандартними в цій галузі) принаймні 80 % (тобто, принаймні 90 % одного енантіомеру і найбільше 10 % іншого енантіомеру), переважно, принаймні 90 % і більш переважно принаймні 98 %.

Термін "ізомери", як тут використовується, означає всі можливі ізомерні форми, включаючи таутомерні і стереохімічні форми, які можуть мати сполуки описаних тут формул, але не включає позиційні ізомери. Типово, структури показані тут представляють тільки одну таутомерну або резонансну форму сполук, але відповідає альтернативним конфігураціям, що також розглядаються. Якщо не вказано інше, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм, згадані суміші містять всі діастереомери і енантіомери (оскільки сполуки формул описаних тут можуть мати принаймні один хіральний центр) основної молекулярної структури, також як і стереохімічно чисті або збагачені сполуки. Більш особливо, стереогенні центри можуть мати або R -, або S -конфігурацію, і кратні зв'язки можуть мати або цис- або транс-конфігурацію.

Чисті ізомерні форми згаданих сполук визначаються як ізомери, по суті, вільні від інших енантіомерних або діастереомерних форм згаданої основної молекулярної структури. Зокрема, термін "стереоізомерно чистий" або "хіральний чистий" стосується сполук, що мають стереоізомерний надлишок принаймні приблизно 80 % (тобто, принаймні 90 % одного ізомеру і найбільше 10 % інших можливих ізомерів), переважно принаймні 90 %, більш переважно принаймні 94 % і найбільш переважно принаймні 97 %. Терміни "енантіомерно чистий" і "діастеремерно чистий" повинні сприйматись як подібні, що мають відношення до енантіомерного надлишку, відповідно діастереомерного надлишку, даної суміші.

Розділення стереоізомерів проводять за стандартними способами відомими в цій галузі. Один енантіомер сполуки винаходу може бути відокремлений як по суті вільний від його протилежного енантіомеру за способом, таким як утворення діастереомерів, використовуючи оптично активні розділювальні агенти ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Розділення ізомерів в суміші можна провести використовуючи будь-який придатний спосіб, включаючи: (1) утворення іону, діастереомерної солі з хіральними сполуками і розділення фракційною кристалізацією або іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук з хіральними модифікуючими реагентами, розділення діастереомерів і перетворення у чистий енантіомер, або (3) енантіомери можуть бути розділені безпосередньо при хіральних умовах. При способі (1), діастереомерні солі можна одержати реакцією енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефідрин, стрихнін, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін) і т.і. з асиметричними сполуками, що несуть кислотну групу, таку як карбоксильна група і сульфокси група. Діастереомерні солі можна розділити шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. Для розділення оптичних ізомерів аміносполук, додавання хіральних карбонових або сульфонових кислот, таких як камфорсульфонова кислота, винна кислота, манделова кислота або молочна кислота, може приводити до утворення діастереомерних солей. Альтернативно, при способі (2), субстрат для розділення реагує з одним енантіомером хіральної сполуки з утворенням діастереомерної пари (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Діастереомерні сполуки одержують реакцією асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними модифікуючими реагентами, такі як похідні ментилу, з наступним розділенням діастереомерів і гідролізом з одержанням вільного, енантіомерно збагаченого ксантену. Спосіб визначення оптичної чистоти включає одержання хіральних естерів, таких як ментиловий естер або естер Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенілацетат (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), рацемічної суміші, і аналіз

ЯМР спектру на присутність двох атропоізомерних діастереомерів. Стабільні діастереомери можна розділити і виділити за допомогою нормальної хроматографії і хроматографії з оберненою фазою згідно із способами розділення атропоізомерних нафтил-ізохінолінів (Ное, Т., WO 96/15111). При способі (3), рацемічну суміш двох асиметричних енантіомерів розділяють хроматографічно використовуючи хіральну стаціонарну фазу. Придатними хіральними стаціонарними фазами є, наприклад, полісахариди, зокрема, похідні целюлози або амілози. Комерційно доступними полісахаридами, що забезпечують хіральну стаціонарну фазу, є ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, °F, OG, OJ і OK, і Chiralpak™ AD, AS, OP(+) і OT(+). Прийнятими елюентами або рухомими фазами для використання в комбінації із згаданими полісахаридними хіральними стаціонарними фазами є гексан і т.і., модифікований спиртом, таким як етанол, ізопропанол і т.і... ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378).

Терміни цис і транс використовуються тут у відповідності з номенклатурою Chemical Abstracts і включають посилання на розташування замісників на циклічному заміснику. Абсолютну стереохімічну конфігурацію сполук формул (1) може легко визначити фахівець в цій галузі використовуючи добре відомі способи, такі як, наприклад, рентгенографія.

Сполуки винаходу можуть формулюватись із звичайними носіями і екціпієнтами, які вибираються у відповідності із стандартною практикою. Таблетки будуть містити екціпієти, гліданти, наповнювачі, зв'язувальні агенти і т.і... Водні рецептури одержують в стерильній формі і коли призначені для вивільнення іншим шляхом ніж оральний, загалом будуть ізотонічними. Рецептури необов'язково містять екціпієнти, такі як ті що приведені в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) і включають аскорбінову кислоту і інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як EDTA, карбогідрати, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота і т.і...

Надалі, термін "фармацевтично прийнятний носій", як тут використовується, означає будь-який матеріал або речовину з якою активний інгредієнт формулюється для того щоб полегшити її застосування або розповсюдження на місці лікування, наприклад, при розчиненні, диспергуванні або дифузії згаданої композиції, і/або для полегшення її зберігання, транспортування або переробки без зменшення її ефективності. Фармацевтично прийнятний носій може бути твердим, або рідким, або газом, що зріджується утворюючи рідину, тобто, композиції цього винаходу можуть бути придатні для використання як концентрати, емульсії, розчини, грануляти, дусти, спреї, аерозолі, суспензії, мазі, креми, таблетки, драже або порошки.

Придатними фармацевтичними носіями для використання в згаданих фармацевтичних композиціях і їх формулювання добре відоме фахівцям в цій галузі і спеціально не обмежується їх вибором в межах представленого винаходу. Вони також можуть включати добавки, такі як змочувальні агенти, диспергувальні агенти, зв'язувальні агенти, адгезиви, емульгатори, розчинники, покриттєві агенти, антибактеріальні і протигрибкові агенти (наприклад, фенол, сорбінова кислота, хлорбутанол), ізотонічні агенти (такий як, цукри або хлорид натрію) і т.і., забезпечуючи таку ж саму узгодженість з фармацевтичною практикою, тобто, носії і добавки, які не спричиняють довготривалої шкоди на ссавців. Фармацевтичні композиції представленого винаходу одержують відомим чином, наприклад, шляхом гомогенного змішування, нанесення покриття і/або подрібнення активних інгредієнтів, в одностадійній або багатостадійній методиці, використовуючи вибраний матеріал-носії і, коли необхідно, інші добавки, такі як поверхнево-активні агенти. Також можуть бути одержані мікронізацією, наприклад, з огляду одержання їх у формі мікросфер, що зазвичай мають діаметр приблизно 1-10 мкм, а саме для виготовлення мікрокапсул для контрольованого або тривалого вивільнення активних інгредієнтів.

Придатними поверхнево-активними агентами, також відомими як емульгатор або емульсифікатор, використовуваними в фармацевтичних композиціях представленого винаходу є неіонні, катіонні і/або аніонні матеріали, що мають добрі емульгувальні, диспергувальні і/або змочувальні властивості. Придатними аніонними поверхнево-активними речовинами є водорозчинні мила і водорозчинні синтетичні поверхнево-активні агенти. Придатними милами є солі лужних або лужноземельних металів, незаміщених або заміщених амонієвих солей вищих кислот (C₁₀-C₂₂), наприклад, солі натрію або калію олеїнової або стеаринової кислоти, або суміші природних жирних кислот одержуваних з кокосової олії або тваринної олії. Синтетичними поверхнево-активними речовинами є натрієва або кальцієва сіль поліакрилових кислот; жирні сульфонати і сульфати; сульфоновані похідні бензімідазолу і алкіларилсульфонати. Жирні сульфонати або сульфати зазвичай є у формі солей лужних або лужноземельних металів, солей незаміщеного амонію або амонієвих солей заміщених алкільним або ацильним

радикалом, що має від 8 до 22 атомів вуглецю, наприклад, натрієва або кальцієва сіль лігносульфонової кислоти або додецилсульфонової кислоти або суміш сульфатів жирних спиртів, одержаних з природних жирних кислот, солей лужних і лужноземельних металів естерів сірчаної або сульфонової кислот (такий як натрій лаурилсульфат) і адукти сульфонових кислот з жирним спиртом/етиленоксидом. Придатні сульфоновані похідні бензімідазолу переважно містять 8-22 атомів вуглецю. Прикладами алкіларилсульфонатів є натрієві, кальцієві або алкогольшамінові солі додецилбензолсульфонової кислоти або дибутилнафталінсульфонової кислоти або продукт конденсації нафталінсульфонової кислоти/формальдегіду. Також придатними є відповідні фосфати, наприклад, солі естеру фосфорної кислоти і адукти п-нонілфенолу з етилен і/або пропіленоксидом або фосфоліпіди. Придатними фосфоліпідами для цих цілей є природні (одержані із тваринних або рослинних клітин) або синтетичні фосфоліпіди цефалінового або лецитинового типу, такі як наприклад фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилгліцерин, лізолецитин, кардіодіпін, діоктанілфосфатидил-холін, дипальмітоїлфосфатидил-холін і їх суміші.

Придатними неіонними поверхнево-активними речовинами є поліетоксильовані і поліпропоксильовані похідні алкілфенолів, жирних спиртів, жирних кислот, аліфатичних амінів або амідів, що містять принаймні 12 атомів вуглецю в молекулі, алкіларенсульфонати і діалкілсульфосукцинати, такі як полігліколь етерні похідні аліфатичних і циклоаліфатичних спиртів, насичені і ненасичені жирні кислоти і алкілфеноли, згадані похідні переважно містять 3-10 глікольетерних груп і 8-20 атомів вуглецю в (аліфатичному) вуглеводневому заміснику і 6-18 атомів вуглецю в алкільному заміснику алкілфенолу. Додатковими придатними неіонними поверхнево-активними речовинами є водорозчинні адукти поліетиленоксиду з поліпропіленгліколем, етилендіамінополіпропіленгліколь, що містить 1-10 атомів вуглецю в алільному ланцюзі, який додатково містить 20-250 етиленглікольних груп і/або 10-100 пропіленглікольних груп. Такі сполуки зазвичай містять від 1 до 5 етиленглікольних ланок на пропіленглікольну ланку. Показовими прикладами неіонних поверхнево-активних речовин є нонілфенол-поліетоксиетанол, полігліколові етери касторової олії, адукти поліпропілен/поліетилен, трибутилфеноксиполіетоксиетанол, поліетиленгліколь і октилфеноксиполіетоксиетанол. Естери жирних кислот поліетиленсорбіту (такі як поліоксиетиленсорбіту триолеат), гліцерин, сорбіт, цукроза і пентаеритритол також придатні неіонні поверхнево-активні речовини.

Придатними катіонними поверхнево-активними речовинами є четвертинні амонієві солі, особливо галоїди, що мають 4 вуглеводневі радикали необов'язково заміщені галогеном, фенілом, заміщеним фенілом або гідрокси; наприклад, четвертинні амонієві солі, що містять як N-замісник принаймні один C8-C22 алкільний радикал (наприклад, цетил, лаурил, пальмітил, муристил, олеїл і т.і.) і, як додаткові замісники, незаміщені або галогеновані нижчі алкільні, бензильні і/або гідрокси-нижчі алкільні радикали.

Більш детальний опис поверхнево-активних агентів придатних для цих цілей можна знайти, наприклад, в "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) і "Encyclopaedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Сполуки винаходу і їх фізіологічно прийнятні солі (тут далі разом згадуються як активні інгредієнти) можуть вводиться будь-яким придатним шляхом для стану, що лікується, придатними шляхами є оральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи окулярний, букальний і сублінгвальний), вагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, інтратекальний і епідуральний). Переважний шлях введення може змінюватись з огляду, наприклад, на стан реципієнта.

Тоді як можливе окреме введення активних інгредієнтів, перевага надається фармацевтичним рецептурам, що їх містять. Рецептури, як для ветеринарії, так і для застосування до людей, представленого винаходу містять принаймні один активний інгредієнт, як описано вище, разом з одним або більше їх фармацевтично прийнятних носіїв і необов'язково інших терапевтичних інгредієнтів. Носій(і) необов'язково є "прийнятними" в сенсі їх сумісності з іншими інгредієнтами рецептури і нешкідливості для їх реципієнта. Рецептурами є такі, що придатні для орального, ректального, назального, місцевого (включаючи, букальне і сублінгвальне), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, інтрадермальне, інтратекальне і епідуральне) введення. Рецептури зазвичай являють собою одиничну дозовану форму і можуть бути одержані за будь-якими способами добре відомими в галузі фармакології. Такими способами є стадія поєднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або більше додаткових інгредієнтів. Загалом, рецептури одержують шляхом однорідного і тісного поєднання активного інгредієнта з рідкими

носіями або тонко подрібненими твердими носіями або обома, і наступного, якщо необхідно, формування продукту.

Рецептури представленого винаходу придатні для орального введення можуть представляти дискретні одиниці, такі як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить визначену кількість активного інгредієнта; як порошки або грануляти; як розчини або суспензії у водній рідині або неводній рідині; або як рідка емульсія олія-у-воді або рідка емульсія вода-у-олії. Активний інгредієнт також може представляти боліус, електуарій або пасту.

Таблетку одержують пресуванням або литтям, необов'язково з одним або більшою кількістю допоміжних інгредієнтів. Спресовані таблетки одержують пресуванням в придатному пристрої активного інгредієнта у вільнотекучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного із зв'язувальним агентом, змашувальним агентом, інертним розріджувачем, консервантом, поверехнево-активним або диспергувальним агентом. Литі таблетки одержують литтям в придатному пристрої суміші порошкоподібної сполуки зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть необов'язково мати покриття або борозди і можуть бути сформовані так, що забезпечується повільне або контрольоване вивільнення з них активного інгредієнта. При інфекціях ока або інших зовнішніх тканин, наприклад, рота і шкіри, рецептури необов'язково використовуються як місцеву мазь або крем, що містить активний інгредієнт(и) в кількості, наприклад, 0,075-20 % м/м (включаючи активний інгредієнт(и) в інтервалі 0,1 % - 20 % із збільшенням 0,1 % м/м, такий як 0,6 % м/м, 0,7 % м/м, і т.і.), переважно 0,2-15 % м/м і найбільш переважно 0,5-10 % м/м. Коли сформульована у мазь, активний інгредієнт використовується з або парафіновою, або водозмішуваною основою для мазі. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути сформульовані в крем використовуючи як основу для крему олію-у-воді. При бажанні, водна фаза кремової основи може включати, наприклад, принаймні 30 % м/м багатоатомного спирту, тобто спирту, що має дві або більше гідроксильних груп, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи PEG400) і їх суміші. Місцеві рецептури бажано включають сполуку, яка збільшує абсорбцію або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені площі. Прикладами таких дермальних підсилювачі проникнення є диметилсульфоксид і подібні аналоги.

Олійна фаза емульсії цього винаходу може складатись з відомих інгредієнтів відомим чином. В той час як фаза може містити тільки емульсифікатор (також відомий як емульгатор), вона бажано містить суміш принаймні одного емульгатора з жиром або олією або і з жиром, і олією. Необов'язково, гідрофільний емульгатор включений разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Також переважним є включення і олії, і жиру. Разом, емульгатор(и) з або без стабілізатора(ів) утворюють так званий емульгувальний віск і віск разом з олією і жиром утворює так звану основу емульгованої мазі, яка утворює масляну дисперговану фазу кремових рецептур.

Вибір придатних олій або жирів для рецептури базується на забезпеченні бажаних косметичних властивостей, оскільки розчинність активної сполуки в більшості олій імовірно використовуваних в рецептурах фармацевтичних емульсій є дуже низькою. Таким чином, креми повинні необов'язково бути нежирним, незабарвленим і придатним до прання продуктом з придатною консистенцією для уникнення витікання з туб або інших контейнерів. Можуть бути використані нерозгалужені або розгалужені, моно- або дирсновні алкілові естери, такі як ди-ізоадіпати, ізоцетилстеарати, пропіленгліколевий діестер жирних кислот кокосової олії, ізопропілмуристант, децилодеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш розгалужених естерів відома як Кродамол CAP, останні три є переважними естерами. Вони можуть бути використані окремо або в комбінації, в залежності від необхідних властивостей. Альтернативно, можуть бути використані висококиплячі ліпіди, такі як білий м'який парафін і/або рідкий парафін або інші мінеральні олії.

Рецептури придатні для місцевого нанесення на око також включають очні краплі, де активний інгредієнт розчинений або суспендований в придатному носії, особливо водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний інгредієнт необов'язково присутній в таких рецептурах в концентрації 0,5-20 %, переважно 0,5-10 %, особливо приблизно 1,5 % м/м. Рецептури придатні для місцевого застосування у роті включають лозенги, що містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, зазвичай цукрозі і акації або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або цукрозі і акації; і полоскання для рота, що містять активний інгредієнт в придатному рідкому носії.

Рецептури для ректального введення можуть являти собою супозиторій з придатної основи, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат. Рецептури придатні для назального введення, де носій є твердим, включають великозернистий порошок, що має розмір часточок, наприклад, в інтервалі 20-500 мікрон (включаючи розміри часточок в інтервалі від 20 до 500

мікрон з приростом 5 мікрон, такі як 30 мікрон, 35 мікрон, і т.і.), який вводиться шляхом вдихання, тобто шляхом швидкої інгаляції через носовий прохід з контейнера для порошку, що тримається закритим, до носу. Придатними рецептурами, де носій є рідким, для введення як, наприклад, назальний спрей або як назальні краплі, є водні або масляні розчини активного інгредієнта. Рецептури придатні для аерозольного введення можна одержати згідно із звичайними методиками і вивільними з іншими терапевтичними агентами.

Рецептури придатні для вагінального введення можуть являти собою песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять на додаток до активного інгредієнта також носії. які є відомими в цій галузі як прийнятні.

Рецептури придатні для парентерального введення включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики і розчинені речовини, які роблять рецептуру ізотонічною з кров'ю реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні агенти і загусники. Рецептури можуть являти собою одиничну дозу або контейнери з великою кількістю доз, наприклад, закриті ампули і пляшечки і можуть зберігатись в сублімованому стані (діофілізованому) стані, що потребує додавання тільки стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Приготовані для негайного вживання розчини і суспензії можуть бути одержані з стерильних порошоків, гранул і таблеток описаних раніше.

Переважними одиничними рецептурами є такі, що містять добову дозу або одиничну добову субдозу, як тут згадано вище, або її прийнятну частину, активного інгредієнта.

Повинно бути зрозуміло, що на додаток до інгредієнтів спеціально згаданих вище, рецептури цього винаходу можуть включати інші агенти звичайні в цій галузі, що мають відношення до типу даної рецептури, наприклад, рецептури придатні для орального введення можуть включати ароматизатори.

Сполуки винаходу можуть бути використані для забезпечення контрольованого вивільнення фармацевтичних рецептур, що містять як активний інгредієнт одну або більше сполук винаходу ("рецептури контрольованого вивільнення"), в яких вивільнення активного інгредієнта може контролюватись і регулюватись для забезпечення меншої частоти дозувань або для поліпшення фармакокінетичного профілю або профілю токсичності даної сполуки винаходу. Рецептури контрольованого вивільнення адаптовані для орального введення, при якому дискретні одиниці містять одну або більше сполук винаходу можна одержати згідно із звичайними способами.

Можуть бути включені додаткові інгредієнти для контролю тривалості дії активного інгредієнта в композиції. Таким чином, композиції контрольованого вивільнення можуть бути забезпечені шляхом вибору придатних полімерних носіїв, таких як, наприклад, поліестери, поліамінокислоти, полівінілпіролідон, співполімери етилен-вінілацетат, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, протамінсульфатсульфат і т.і... Швидкість вивільнення лікарського засобу і тривалість дії також може контролюватись включенням активного інгредієнта в часточки, наприклад, мікрокапсули з полімерної речовини, такої як гідрогелі, полімолочна кислота, гідроксиметилцелюлоза, поліметилметакрилат і інші описані вище полімери. Такі способи включають колоїдні системи вивільнення лікарського засобу, подібні ліпосомам, мікросфери, мікроемульсії, наночасточки, нанокапсули і т.і... В залежності від шляху введення, фармацевтична композиція може потребувати захисних покриттів. Фармацевтичні форми придатні для ін'єкційного введення включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для їх негайного одержання на місці. Типовими носіями для цих цілей є біосумісні водні буфери, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т.і. і їх суміші.

З огляду на той факт, що, коли декілька активних інгредієнтів використовуються в комбінації, вони не обов'язково забезпечують їх спільну терапевтичну дію безпосередньо в той же самий час в ссавці, що лікується, відповідна композиція також може бути у формі медичного набору або упакування, що містить два інгредієнти в окремих, але сусідніх контейнерах або відсіках. В останньому контексті, кожний активний інгредієнт може бути сформульований таким чином, що придатний для введення шляхом відмінним від іншого інгредієнта, наприклад, один з них може бути у формі оральної або парентеральної рецептури, в той час як інший є у формі ампули для внутрішньовенної ін'єкції або аерозолі.

Інше втілення цього винаходу стосується різних попередників або "пролікарських" форм сполук представленого винаходу. Може бути бажано одержати сполуки представленого винаходу у формі хімічних форм, які самі по собі не проявляють біологічної активності, але які вивільнюються в тварині під дією хімічних реакцій каталізованих нормальною функцією тіла тварини, *inter alia*, ферментами присутніми у шлунку або в сироватці крові, і згадані хімічні реакції мають вплив на вивільнення сполуки, як тут визначено. Таким чином, термін

"пролікарська форма" стосується форм, які перетворюються *in vivo* на активний фармацевтичний інгредієнт.

Проліки представленого винаходу можуть мати будь-яку форму придатну для формулювання, наприклад, естери не є обмежувачими загальними пролікарськими формами. В представленому випадку, однак, пролікарська форма може обов'язково існувати у формі, в якій ковалентний зв'язок розщеплюється під дією ферменту присутнього в цільовому місці. Наприклад, C-C ковалентний зв'язок може бути селективно розщеплений одним або більшою кількістю ферментів в згаданому цільовому місці і, крім того, може бути використана пролікарська форма у формі іншій ніж легко гідролізований прекурсор, *inter alia*, естер, амід, і т.і... Еквівалент активного фармацевтичного інгредієнта у пролікарській формі може мати інші структури, такі як амінокислотну або пептидну структуру, алкільні ланцюги, цукрові замісники і інші, як відомо в цій галузі.

Для цілей представленого винаходу, термін "терапевтично придатна пролікарська форма" визначений тут як "сполука модифікована таким чином, що трансформується *in vivo* у терапевтично активну форму, завдяки одній або більшій кількості біологічних трансформацій, коли контактує з тканинами тварини, ссавця або людини, яким вводиться пролікарська форма, і без надмірної токсичності, подразнення або алергічної відповіді і забезпечує заплановану терапевтичну дію".

Більш особливо, термін "пролікарська форма", як тут використовується, стосується неактивного або значно менш активного похідного сполуки, такої як представлена структурною формулою (I), яка зазнає спонтанної або ферментної трансформації в межах тіла з вивільненням фармакологічно активної форми сполуки. Для повноти інформації, робиться посилання на Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10,1038/nrd2468).

Сполуки винаходу можна одержати використовуючи ряд хімічних реакцій добре відомих фахівцю в цій галузі, хоча здійснення способу одержання згаданих сполук і приводиться додатково. Способи описані далі є тільки прикладами і не призначені для обмеження рамок представленого винаходу.

Сполуки загальної формули I можна одержати як показано на загальній хімічній схемі A.

Схема A

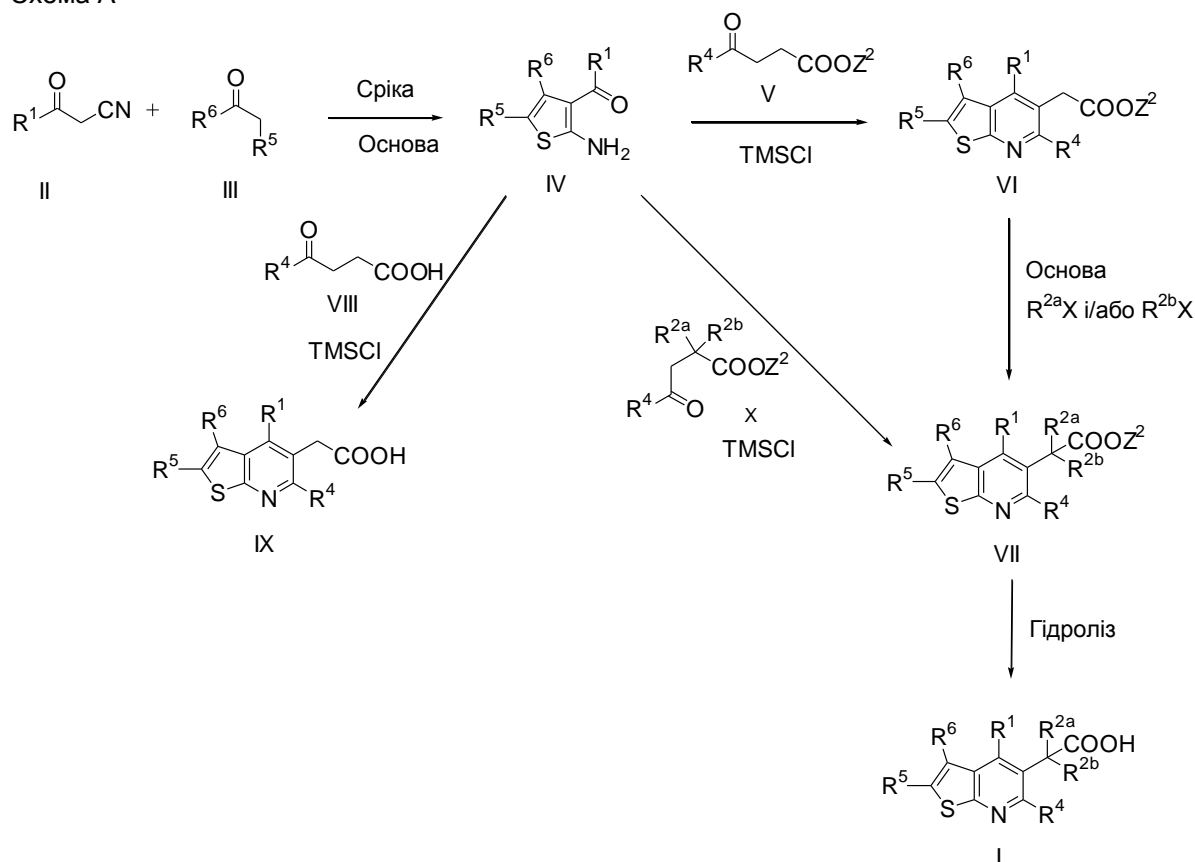


Схема А: всі R^1 , R^{2a} , R^{2b} , Z^2 , R^4 , R^5 і R^6 є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

На першій стадії, бета-кетонітрил формули II (комерційно доступний або одержуваний за методиками відомими фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче), реагує з сполукою формули III в присутності сірки (або в особливому втіленні з джерелом сірки, таким як п-дитіан-2,5-діол і 2,5-диметил-2,5-дигідрокси-1,4-дитіан) і сильною основою (наприклад, DBU, морфолін, триетиламін, ...) в полярному протонному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, пропан-2-ол, ...) або в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА при температурі в інтервалі від 60 °C до 100 °C, з утворенням очікуваного похідного 2-амінотіофену формули IV. Більш детальні методики синтезу можна знайти в наступних посиланнях (Journal of Medicinal Chemistry, 49, (13), 2006, 3906-3915). В більш особливих втіленнях, коли R^5 і R^6 є воднями або коли, наприклад, один з R^5 і R^6 є водень, і інший з R^5 і R^6 є алкіл (такий як метил), п-дитіан-2,5-діол і 2,5-діалкіл-2,5-дигідрокси-1,4-дитіан (такий як 2,5-диметил-2,5-дигідрокси-1,4-дитіан) використовують як джерело сірки, відповідно.

Проміжна формули IV потім реагує з гама-кетоестером (комерційно доступний або одержуваний за методиками відомими фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче), що має загальну формулу V, в присутності триметилхлорсилану в полярному апротонному розчиннику (наприклад, ДМФА, DMAc, ...) при високій температурі (найбільш переважно 100 °C) з утворенням бажаних сполук, що мають загальну формулу VI. В особливому втіленні для синтезу сполук винаходу, Z^2 є алкіл (естерна захисна група), така як метил або етил. Для синтезу сполук винаходу, де R^3 є інший ніж -COOH або -COOZ², використовують таку ж саму методику, як показана на схемі А, в той час як сполуку формули V замінюють $R^4C(O)CH_2CH_2R^3$ або $R^4C(O)CH_2CR^{2a}R^{2b}R^3$ (комерційно доступна або одержувана за методиками відомими фахівцю в цій галузі).

Аналогічно, сполуки, що мають загальну формулу IX, одержують з сполук IV і сполук VIII згідно з методикою ідентичною використовуваний для одержання сполук VI і описаною в наступному посиланні (Heterocycles 7 (11), 2397-2411, 2007). Сполуки загальної формули VII одержують із сполук формули VI і похідних $R^{2a}X$ і/або $R^{2b}X$, де X є група, що відходить, така як атом галогену (наприклад, Cl, Br, I) або сульфонат (наприклад, мезилат, тозилат, трифлат) згідно з методиками, що відомі фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче. Аналогічно, сполуки загальної формули VII також одержують з проміжних формули IV і проміжних формули X (комерційно доступні або одержувані за методиками відомими фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче). Сполуки формули VII нарешті перетворюють на бажані похідні карбонової кислоти, що мають загальну формулу I, використовуючи стандартні умови основного гідролізу відомі фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче.

Схема В

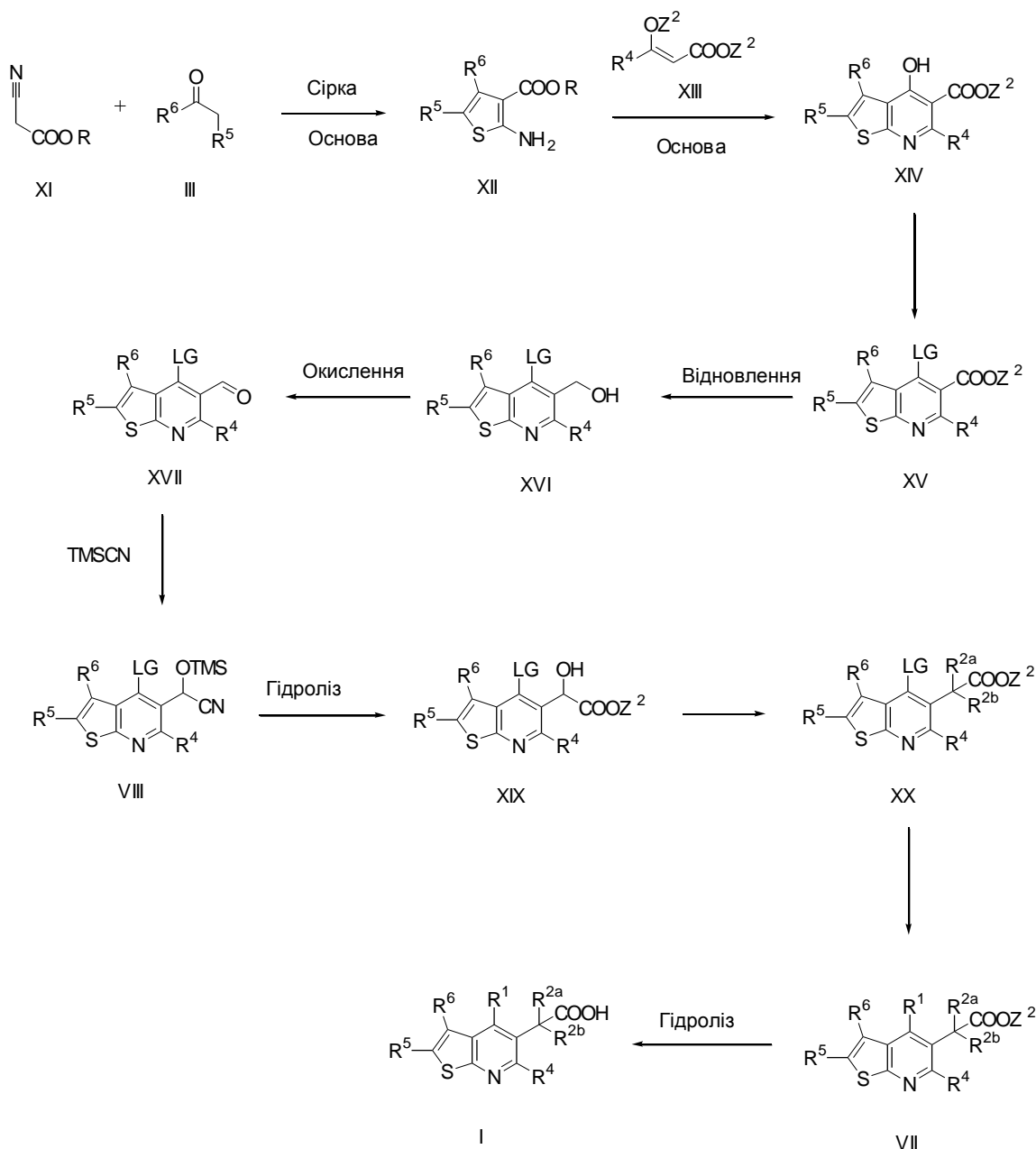


Схема В: всі R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 і LG є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

- 5 На першій стадії, ціаноацетатне похідне формули XI (комерційно доступне або одержуване за методиками відомими фахівцю в цій галузі), де R є естерна захисна група (наприклад, метил, етил і т.і.), реагує з сполукою формули III в присутності сірки (або в особливому втіленні з джерелом сірки, таким як п-дитіан-2,5-діол і 2,5-диметил-2,5-дигідрокси-1,4-дитіан) і сильною основою (наприклад, DBU, морфолін, триетиламін, ...) в полярному протонному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, пропан-2-ол, ...) або в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА, при температурі в інтервалі від 60 °C до 100 °C, з утворенням очікуваного 2-амінітіофенового похідного формули XII. Більш детальні методики синтезу можна знайти в наступному посиланні (Journal of Medicinal Chemistry, 49, (13), 2006, 3906-3915). В більш особливих втіленнях, коли R^5 і R^6 є воднями або коли, наприклад, один з R^5 і R^6 є водень, і інший з R^5 і R^6 є алкіл (такий як метил), п-дитіан-2,5-діол і 2,5-діалкіл-2,5-дигідрокси-1,4-дитіан (такий як 2,5-диметил-2,5-дигідрокси-1,4-дитіан) використовується як джерело сірки, відповідно. Проміжні формули XII реагують з проміжними формули XIII (комерційно доступні або синтезуються за методиками відомими фахівцю в цій галузі), де Z^2 є алкільна група (наприклад, метил, етил і т.і.) в полярному апротонному розчиннику (наприклад, бензол, толуол, ксилен і т.і.) при температурі в інтервалі від 80 до 140 °C з утворенням енамінових проміжних, які
- 10
- 15
- 20

перетворюють на проміжні загальної формули XIV в присутності сильної основи (наприклад, гідрид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, ...) в полярному протонному розчиннику (наприклад, спирт, ...). Проміжні XIV потім перетворюють на проміжні формули XV за методиками відомими фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче, і де LG є група, що відходить, яку вибирають тільки галогену. Фахівцю в цій галузі відомо, що коли LG є атом хлору, цей атом може замінюватись більш реактивним атомом галогену (бром або йод) використовуючи реакції заміщення, які відомі фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче. Проміжні формули XV можна потім перетворити на проміжні формули XVI відновленням етерної групи використовуючи стандартні відновлювальні агенти (LiAlH_4 і найбільш переважно DIBAL) в полярних апротонних розчинниках (наприклад, ТГФ, дихлорметан і т.і.) при температурі в інтервалі від -78°C до 0°C (найбільш переважно -78°C). Проміжні формули XVI потім окислюють в проміжні формули XVII за методиками відомими фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче. Приєднання триметилсилілціаніду на проміжні XVII в присутності йодиду цинку дає проміжні формули XVIII, які негайно гідролізують в кислому середовищі одержуючи проміжні формули XIX. Проміжні загальної формули XX одержують реакцією проміжних формули XIX з придатним R^{2a}X і або R^{2b}X , де X є група, що відходить, така як атом галогену (наприклад, Cl, Br, I) або сульфат (наприклад, мезилат, тозилат, трифлат) в присутності сильної основи (наприклад, NaH, LiHMDS, DBU і т.і.) в полярному апротонному розчиннику (наприклад, ТГФ, дихлорметан, ДМФА і т.і.) при температурі в інтервалі від -78°C до 80°C (найбільш переважно -78°C). Альтернативно, сполуки загальної формули XX також одержують в кислому середовищі реакцією алкену (наприклад, етилен, пропілен, ізопрен і т.і.) або алкенового прекурсуру (наприклад, ізопропілацетат, трет-бутилацетат, і т.і.). В іншому втіленні, гідроксильну групу проміжних XIX також перетворюють на групу, що відходить, яку вибирають з сульфатів (наприклад, мезилат, тозилат і т.і.) або з атома галогену (наприклад, хлор, бром, йод) за методиками відомими фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче. Цю групу, що відходить, можна піддати нуклеофільному заміщенню використовуючи попередники R^{2a} і або R^{2b} з наступними реакціями, які відомі фахівцю в цій галузі, одержуючи бажані проміжні формули XX. Альтернативно, гідроксильну групу проміжних XIX також перетворюють на кето ($\text{C}=\text{O}$) групу використовуючи стандартні реакції окислення, які відомі фахівцю в цій галузі. Цю кето групу потім піддають відновному амінуванню одержуючи бажані проміжні формули XX. Крім того, цю кето групу піддають нуклеофільній атаці використовуючи придатні прекурсури R^{2a} і або R^{2b} з наступними реакціями, які відомі фахівцю в цій галузі, одержуючи бажані проміжні формули XX. Конденсування проміжних XX з придатним R^1 попередником за методиками відомими фахівцю в цій галузі (амінування, конденсація Сузукі, конденсація Негіші, конденсація Стілла і т.і.) дає сполуки формули VII, які перетворюють на бажані сполуки формули I використовуючи стандартні умови гідролізу.

В більш особливому втіленні, сполуки представленого винаходу можна одержати як чисту енантіомерну форму згідно з методикою приведеною далі.

Схема С

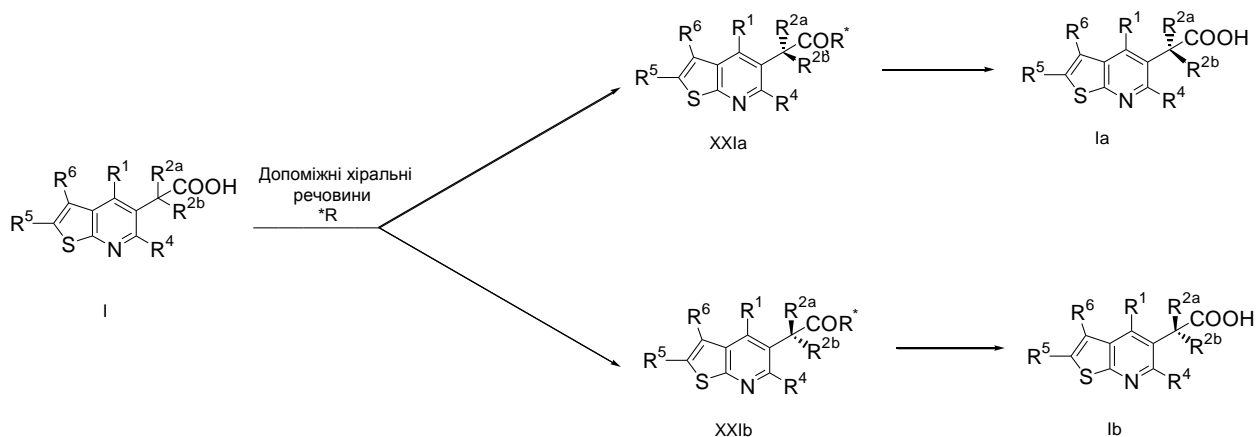


Схема С: всі R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

Рацемічні кислоти загальної формулу I реагують з допоміжною хіральною сполукою *R з утворенням суміші діастереомерів XXIa і XXIb, які потім розділяють використовуючи різні способи відомі фахівцю в цій галузі (наприклад, хроматографію на силікагелі, кристалізацію,

ВЕРХ, серед інших). Фахівцю в цій галузі відомо, що різні хоральні допоміжні речовини використовуються для забезпечення хірального розділення рацемічних кислот. Найбільш переважно, *R вибирають з енантіомерно чистого спирту (наприклад, L(-)-ментол, L(-)-борнеол, D(-)-пантолактон і т.і.) або з енантіомерно чистих похідних оксазолідону (наприклад, (R)-(+)-4-ізопропіл-2-оксазолідон, R-(+)-4-бензил-2-оксазолідон, і т.і.). Потім одержують чисті енантіомери Ia і Ib після відщеплення допоміжної хіральної речовини за умов стандартного гідролізу відомих фахівцю в цій галузі або як показано в прикладах нижче.

В особливому втіленні, сполуки винаходу, де R³ відрізняється від -COOH або -COOZ², можна одержати згідно з реакціями відовими фахівцю в цій галузі або як зображено на наступних хімічних схемах (схема D-J).

Схема D

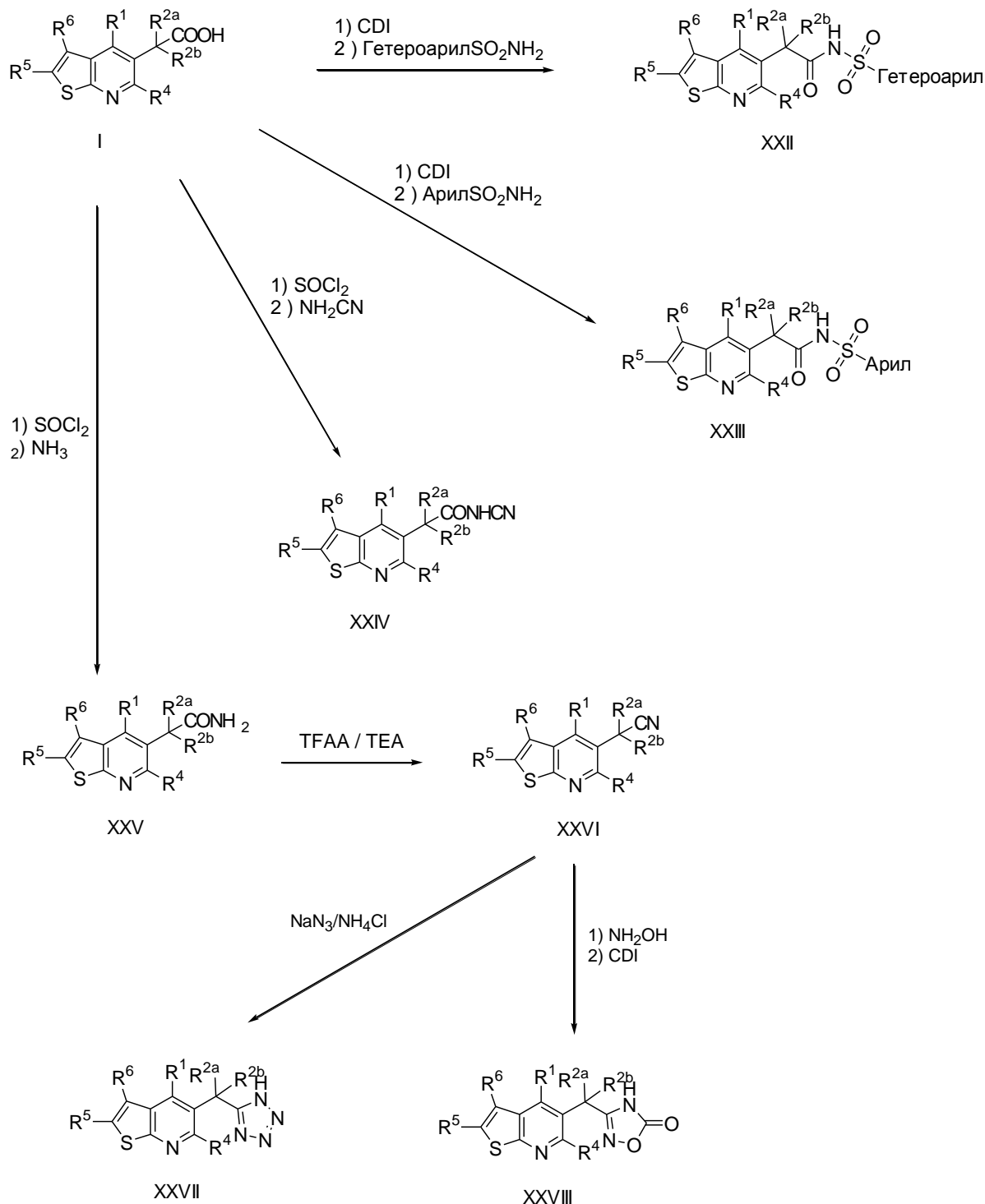


Схема D: всі R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

Сполуки загальної формули XXII і XXIII одержують з сполук загальної формули I шляхом обробки карбонілдіімідазолом (CDI) і придатними похідними сульфонаміду. Більш детальну інформацію можна знайти в J. Med. Chem. 2007, 50, 3984-4002 і J. Med. Chem. 2002, 45, 567-583. Сполуки загальної формули I реагують з тіоніл хлоридом з утворенням проміжного хлориду кислоти, який негайно заміщується ціанамідом або аміаком з утворенням сполук формули XXIV і XXV, відповідно. Сполуки формули XXV надалі перетворюють на сполуки формули XXVI шляхом обробки трифтороцтовим ангідридом (TFAA) в присутності триетиламіну як описано в Tetrahedron, 2006 (62), 11948-11954. Сполуки формули XXVI можна потім перетворити на сполуки загальної формули XXVII використовуючи стандартну обробку азидом натрію в присутності хлориду амонію. Сполуки загальної формули XXVIII одержують з сполук формули XXVI шляхом обробки гідроксиламіном і реакції замикання кільця при додаванні карбонілдіімідазолу (CDI).

Схема E

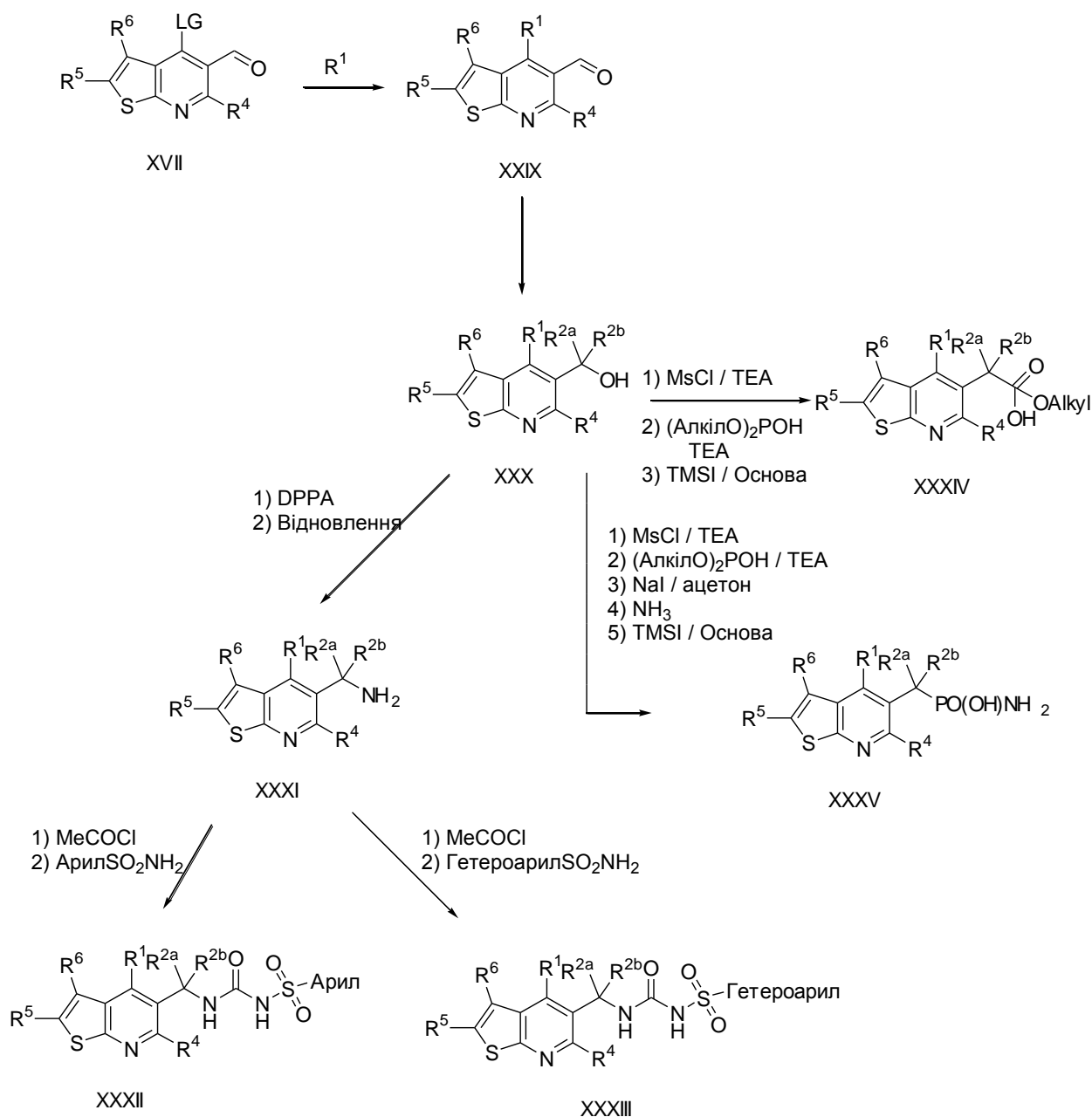


Схема E: всі R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 і LG є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

На першій стадії, проміжні загальної формули XVII (дивись схему B) реагують з придатним прекурсором R¹ за методиками відомими фахівцю в цій галузі (конденсування Сузукі, конденсування Негіші, конденсування Стіла і т.і.) з утворенням проміжних формули XXIX, які перетворюють на проміжні формули XXX шляхом стандартного відновлення за методиками відомими фахівцю в цій галузі. Реакцію сполуки XXX з дифенілрфосфорилазидом (DPPA) дає проміжний азид, який негайно відновлюють одержуючи бажані проміжні формули XXXI. Сполуки формули XXXII і XXXIII одержують з проміжних XXXI згідно з методикою описаною J. Heterocyclic Chem. 2006, 43(2), 405-416. Сполуки загальної формулу XXXIV одержують з проміжних формули XXX використовуючи методику описану в US 2004/0023921. Сполуки загальної формули XXXV одержують з проміжних формули XXIX використовуючи методику описану в US 2005/084488.

Схема F

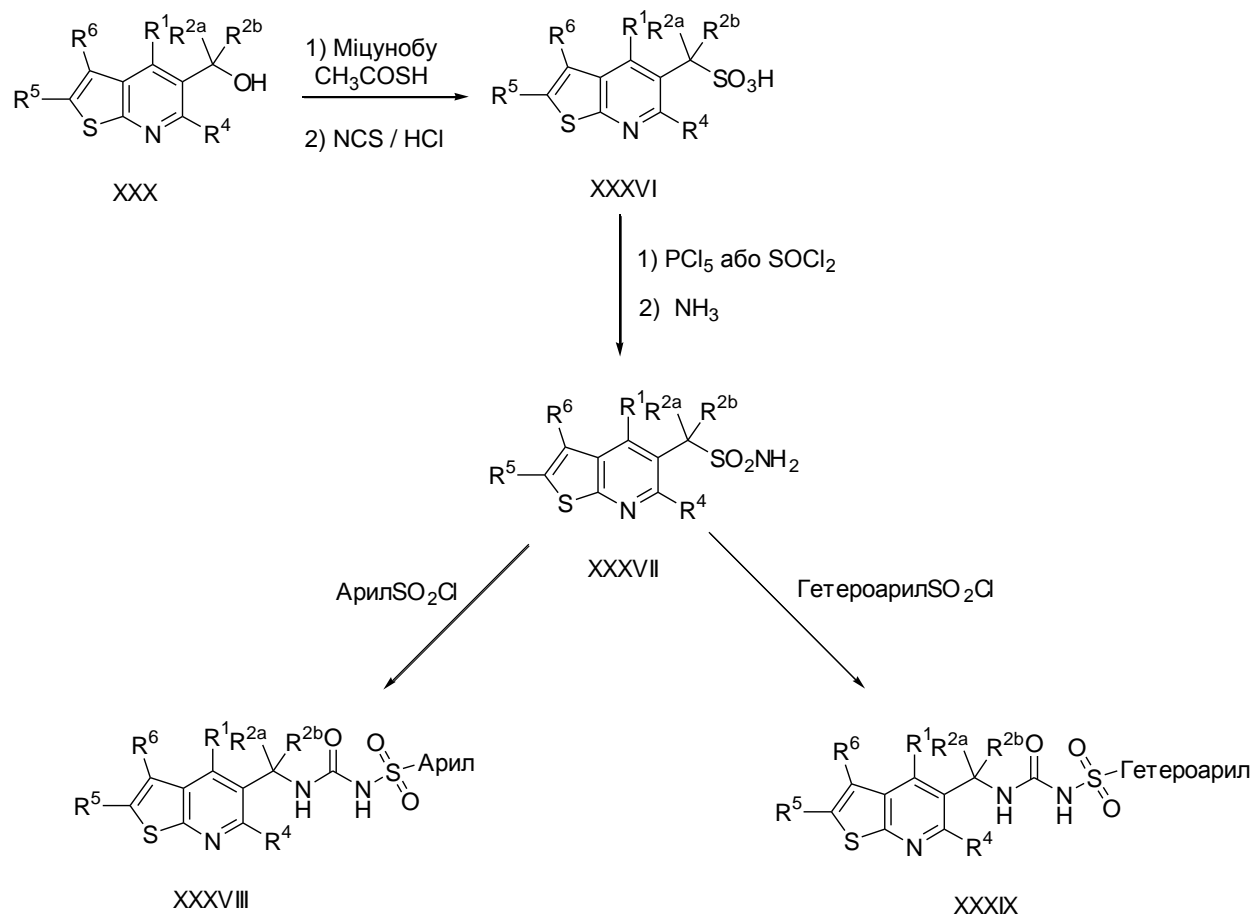


Схема F: всі R¹, R^{2a}, R^{2b}, R⁴, R⁵, R⁶ є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

Сполуки формули XXXVI одержують з проміжних XXX згідно з методикою описаною в Synthesis, 2006, 4131-4134. Сполуки формули XXXVI перетворюють на сульфонілхлоридні похідні шляхом обробки пентахлоридом фосфору або тіонілхлоридом, який негайно перетворюють на сполуки формули XXXVII обробкою аміаком. Сполуки формули XXXVIII і XXXIX одержують з проміжних XXXVII згідно з методикою описаною в J. Med. Chem. 2002, 45, 567-583.

Схема G

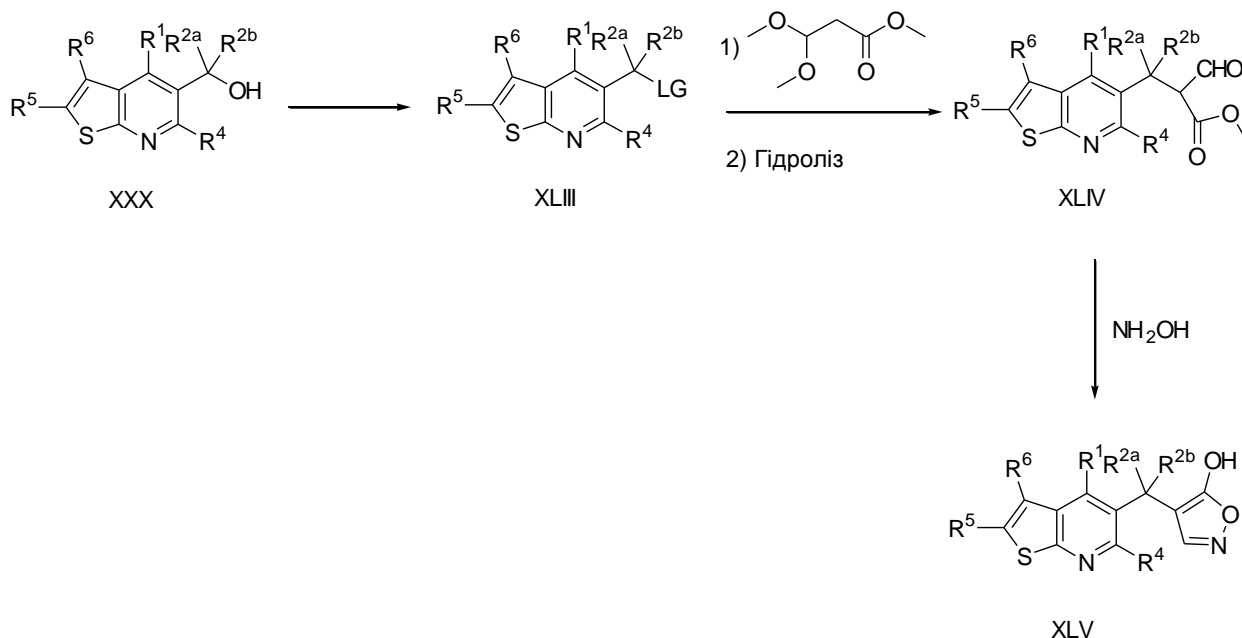
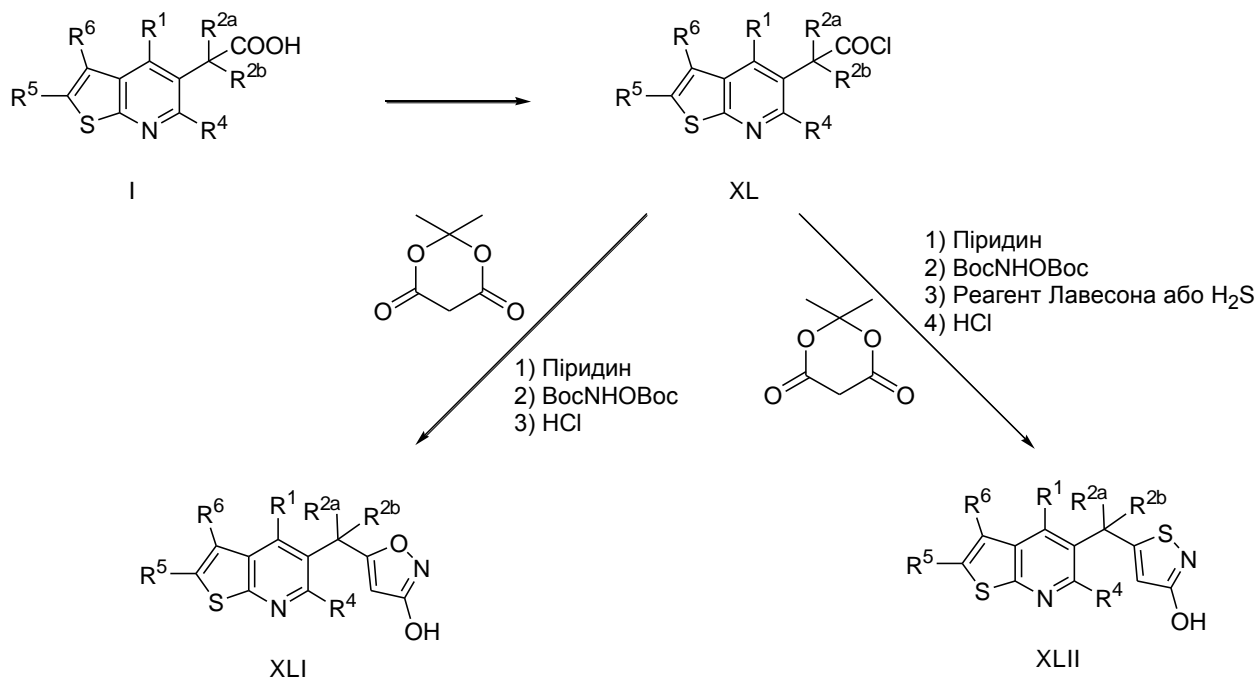


Схема I

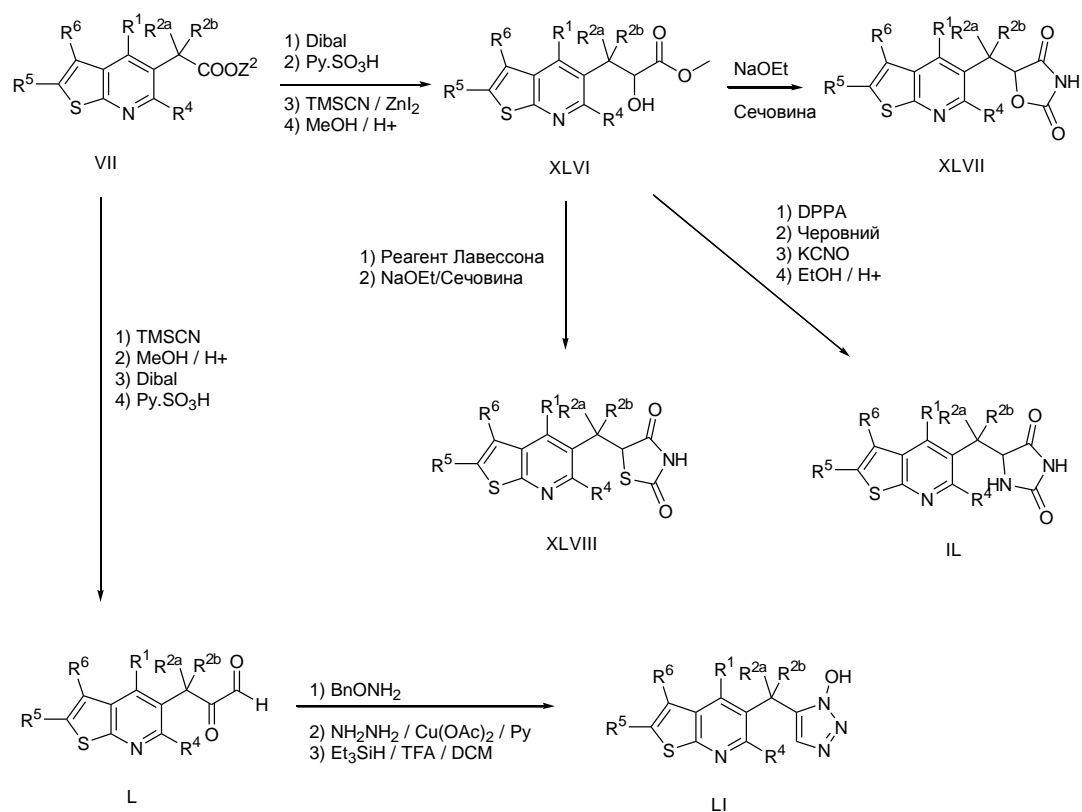


Схема I: всі $R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^4, R^5, R^6$ є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

Естерну групу сполуки формули VII відновлюють до первинної гідроксильної групи, яку надалі окислюють в альдегід використовуючи комплекс піридин- SO_3 . Альдегід реагує з триметилсилілціанідом в присутності йодиду цинку і одержаний продукт конденсації негайно гідролізують в кислому середовищі одержуючи проміжні формули XLVI. Сполуки формули XLVII і XLVIII одержують з проміжних формули XLVI згідно з методиками описаними в WO2006/014262. Сполуки формули IL одержують з проміжних формули XLVI згідно з методиками відомими середньому фахівцю в цій галузі і описаними в J. Med. Chem., 1991, 34(9), 2906-2916. Альтернативно, сполуки формули VII реагують з триметилсилілціанідом в присутності йодиду цинку з наступним гідролізом-естерифікацією з утворенням естерних проміжних, які негайно відновлюють до первинного спирту і потім окислюють одержуючи проміжні загальної формули L. Кінцеве перетворення проміжних формули L на сполуки формули LI проводять використовуючи методику описану в J. Med. Chem., 2002, 45, 19-31.

Схема J

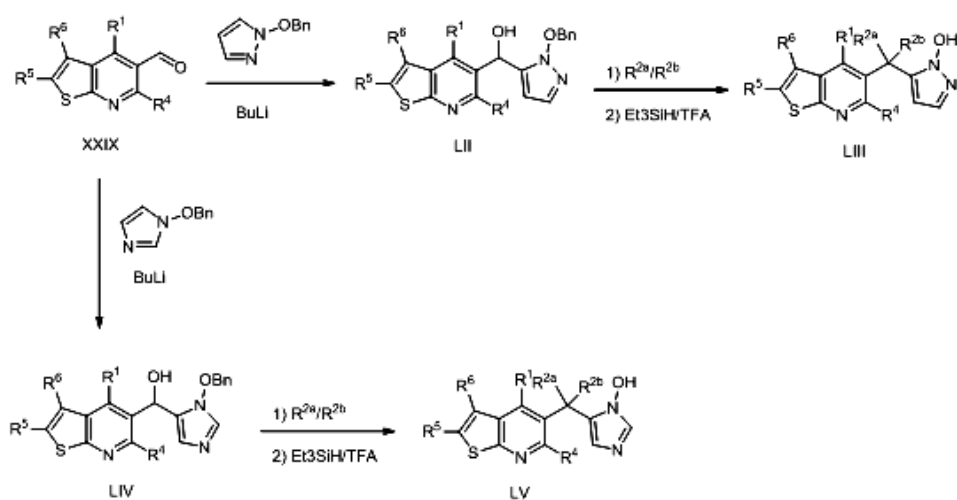


Схема J: всі R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 є такими як описано для сполук представленого винаходу і їх втілень і формул.

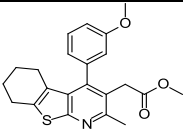
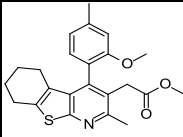
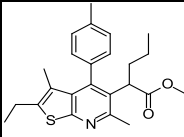
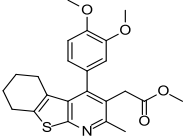
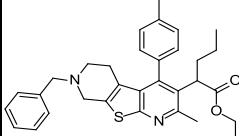
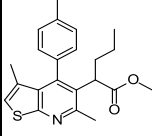
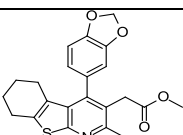
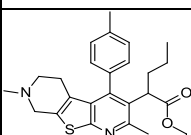
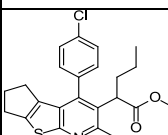
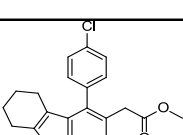
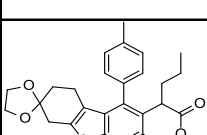
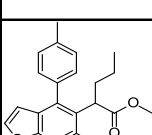
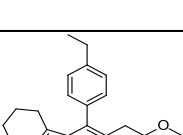
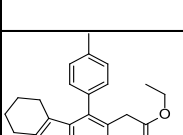
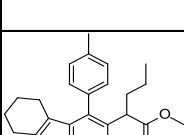
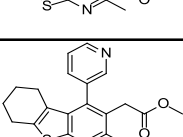
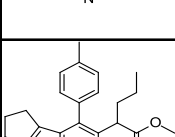
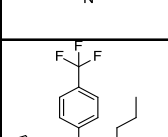
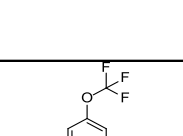
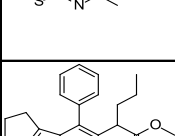
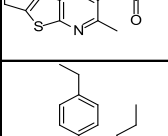
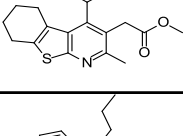
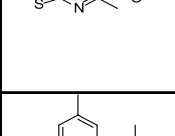
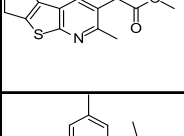
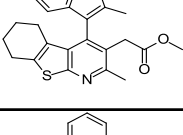
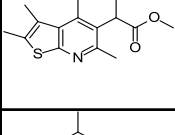
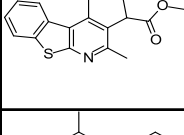
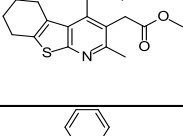
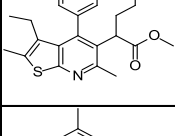
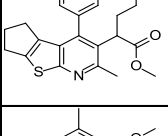
Проміжні формули XXIX реагують з 1-(бензилокси)-1H-піразолом (комерційно доступний або одержуваний згідно з методикою описаною в WO2006/108591) в присутності бутиллітію з утворенням проміжних формули LII. Потім вводять залишки R^{2a} і або R^{2b} згідно з реакціями відомими фахівцю в цій галузі і бензильну захисну групу видаляють обробкою триетилсиланом в TFA одержуючи бажані сполуки формули LIII. Більш детальну інформацію можна знайти в Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 3524-3538 і Tetrahedron, 2002, 58, 2397-2404. Аналогічно, проміжні формули XXIX реагують з 1-(бензилокси)-1H-імідазолом (комерційно доступний або одержуваний згідно з методикою описаною в Synthesis, 1989, 10, 773-775) в присутності бутиллітію з утворенням проміжних формули LIV. Потім вводять залишки R^{2a} і або R^{2b} згідно з реакціями відомими фахівцю в цій галузі і бензильну захисну групу видаляють обробкою триетилсиланом в TFA. Більш детальну інформацію можна знайти в J. Org. Chem., 1998, 63, 7418-7420.

Приклади

Наступні приклади приведені з ціллю ілюстрації представленого винаходу і не повинні розглядатись як обмеження рамок представленого винаходу.

Таблиця 1: Структури прикладів сполук винахід і їх відповідні коди.

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79		89	
70		80		90	

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
91		101		111	
92		102		112	
93		103		113	
94		104		114	
95		105		115	
96		106		116	
97		107		117	
98		108		118	
99		109		119	
100		110		120	

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
121		131		141	
122		132		142	
123		133		143	
124		134		144	
125		135		145	
126		136		146	
127		137		147	
128		138		148	
129		139		149	
130		140		150	

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
151		161		171	
152		162		172	
153		163		173	
154		164		174	
155		165		175	
156		166		176	
157		167		177	
158		168		178	
159		169		179	
160		170		180	

Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE	Cpd code	STRUCTURE
181		191		201	
182		192		202	
183		193		203	
184		194		204	
185		195		205	
186		196		206	
187		197		207	
188		198		208	
189		199		209	
190		200		210	

Частина А представляє одержання сполук (проміжних і кінцевих сполук), в той час як Частина В представляє фармакологічні приклади.

Всі препаративні ВЕРХ очистки згадані в цій експериментальній частині проводили використовуючи наступну систему: Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Fraction Collector III і Waters Dual Flex Injector.

5 Розділення проводили використовуючи колонку X-Bridge Prep C18, 100×19 мм, 5 мкм споряджену колонкою X-Bridge C18, 5 мкм, 19×10 мм Guard.

Елюювання проводили використовуючи градієнт описаний в наступних таблицях і довжини хвиль детектування були фіксованими 210 і 254 нм:

Спосіб ВЕРХ 1:

Час (хв)	Швидкість потоку мл/хв	Розчинник А %	Розчинник В %
0	20	50	50
2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90
11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

10

Розчинник А: 0,1 % Мурашиної кислоти класу РХ-МС в milliQ воді

Розчинник В: Ацетонітрил класу ВЕРХ.

Спосіб ВЕРХ 2:

Час (хв)	Швидкість потоку мл/хв	Розчинник А %	Розчинник В %
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

15

Розчинник А: 0,1 % Мурашиної кислоти класу РХ-МС в milliQ воді

Розчинник В: Ацетонітрил класу ВЕРХ.

Спосіб ВЕРХ 3:

Час (хв)	Швидкість потоку мл/хв	Розчинник А %	Розчинник В %
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

20

Розчинник А: Ацетат амонію ЧДА для ВЕРХ 10 мМ в milliQ воді, доведений до pH10 гідроксидом амонію ЧДА для ВЕРХ.

Розчинник В: Ацетонітрил класу ВЕРХ.

Спосіб ВЕРХ 4:

25

ВЕРХ апарат складається з: Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Dual Flex Injector. Аналіз проводили використовуючи колонку ChiralPak IC 250×4,6 мм, 5 мкм споряджену колонкою ChiralPak IC, 10×4 мм, 5 мкм Guard. довжини хвиль детектування були фіксованими 210 і 254 нм і елюювання проводили використовуючи ізократичний спосіб сумішшю н-Гептан/ізопропанол/TFA – 75/25/0,1 % як елюент.

30

Частина а

Сполуки загальної формули IV одержували згідно із загальною методикою А, якщо не вказано інше.

Сполуки загальної формули VI одержували згідно із загальною методикою В, якщо не вказано інше.

Сполуки загальної формули VII одержували згідно із загальною методикою С, якщо не вказано інше.

Загальна методика А :

Суміш бета-кетонітрилу (1 еквівалент), кетону (1-2 еквівалентів), сірки (1-2 еквівалентів) і морфоліну (1-2 еквівалентів) в етанолі (1 мл/ммоль заданого реагенту) нагрівали при 60 °С в закритій пробірці до зникнення заданої сполуки. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі одержуючи очікуване похідне 1-(2-амінотіофен-3-іл)кетону.

Загальна методика В :

До розчину (1-(2-амінотіофен-3-іл)кетону (1 еквівалент) і метиллевунілату (1-1,1 еквівалент) в ДМФА (4-5 мл/ммоль) в автоклаві повільно додавали хлортриметилсилан (4 еквіваленти). Пробірку закривали і нагрівали при 100 °С протягом 18 г або до зникнення лімітуючого реагенту. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу послідовно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі одержуючи очікуваний метил 2-(6-метилтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетат.

Загальна методика С :

До розчину метил 2-(6-метилтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (1 еквівалент) в сухому ДМФА при -10 °С повільно додавали 1N розчин LHMDs в ТГФ (1,1-2 еквіваленти). Потім, додавали галогідне похідне (1,5-2 еквівалентів) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 – 18 г або до зникнення лімітуючого реагенту. Реакційну суміш гасили додаючи насичений розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі одержуючи бажаний продукт.

Приклад 1 - ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО (2-Аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[*b*]тіофен-3-іл)(*p*-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,500 г; 3,141 ммоль), цикlopentanону (0,278 мл; 3,136 ммоль), сірки (0,101 г; 3,149 ммоль), морфоліну (0,275 мл; 3,179 ммоль) в етанолі (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-50 %) в гептані, одержуючи 0,524 г (65 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 258 (M+H); 280 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 256 (M-H).

ПРИКЛАД 2 - ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО (2-Аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[*b*]тіофен-3-іл)фенілметанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з бензоїлацетонітрилу (0,725 г; 5 ммоль), цикlopentanону (0,442 мл; 5 ммоль), сірки (0,160 г; 5 ммоль), морфоліну (0,440 мл; 5 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-30 %) в гептані, одержуючи 0,350 г (29 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 244 (M+H).

ESI/XIAT(-): 242 (M-H).

Приклад 3 - одержання проміжного (2-аміно-4,5-диметилтіофен-3-іл)(*p*-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,200 г; 1,256 ммоль), 2-бутанону (0,213 мл; 2,378 ммоль), сірки (0,081 г; 2,527 ммоль), морфоліну (0,221 мл; 2,554 ммоль) в етанолі (1,2 мл) протягом 40 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-25 %) в гептані, одержуючи 0,171 г (55 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 246 (M+H); 268 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 244 (M-H).

Приклад 4 - одержання проміжного (2-Аміно-4-етил-5-метилтіофен-3-іл)(*p*-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,300 г; 1,885 ммоль), 3-пентанону (0,400 мл; 3,776 ммоль), сірки (0,121 г; 3,773 ммоль), морфоліну (0,329 мл; 3,761 ммоль) в етанолі (1,5 мл) протягом 40 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,289 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 260 (M+H); 272 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 258 (M-H).

Приклад 5 - одержання проміжного (2-Аміно-5-етил-4-метилтіофен-3-іл)(п-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,300 г; 1,885 ммоль), 2-пентанону (0,202 мл; 1,897 ммоль), сірки (0,066 г; 2,058 ммоль), морфоліну (0,187 мл; 2,138 ммоль) в етанолі (2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,304 г (62 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 260 (M+H); 282 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 258 (M-H).

ПРИКЛАД 6 - ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО (2-Аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-хлорфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-хлорбензоїлацетонітрилу (0,300 г; 1,670 ммоль), циклопентанону (0,148 мл; 1,670 ммоль), сірки (0,054 г; 1,684 ммоль), морфоліну (0,147 мл; 1,699 ммоль) в етанолі (1,4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (15-60 %) в гептані, одержуючи 0,207 г (45 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 278 (M+H).

ESI/XIAT(-): 276 (M-H).

Приклад 7 - одержання проміжного (2-Аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(п-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,500 г; 3,141 ммоль), циклогексанону (0,326 мл; 3,146 ммоль), сірки (0,101 г; 3,149 ммоль), морфоліну (0,275 мл; 3,179 ммоль) в етанолі (3,5 мл) протягом 64 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-20 %) в гептані, одержуючи 0,776 г (91 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 272 (M+H); 294 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 270 (M-H).

Приклад 8 - одержання проміжного (2-Аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-трифторметилфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-трифторметилбензоїлацетонітрилу (0,300 г; 1,407 ммоль), циклопентанону (0,125 мл; 1,410 ммоль), сірки (0,064 г; 1,996 ммоль), морфоліну (0,124 мл; 1,433 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 64 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,296 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як коричневу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 312 (M+H).

ESI/XIAT(-): 310 (M-H).

Приклад 9 - одержання проміжного (2-Аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-етилфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-етилбензоїлацетонітрилу (0,300 г; 1,732 ммоль), циклопентанону (0,154 мл; 1,737 ммоль), сірки (0,079 г; 2,463 ммоль), морфоліну (0,153 мл; 1,768 ммоль) в етанолі (3,6 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-50 %) в гептані, одержуючи 0,333 г (71 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 272 (M+H).

ESI/XIAT(-): 270 (M-H).

ПРИКЛАД 10 - ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО (2-Аміно-5-метилтіофен-3-іл)(п-толіл)метанон

До розчину 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,300 г; 1,885 ммоль), сірки (0,061 г; 1,902 ммоль) і триетиламіну (0,288 мл; 2,078 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагрітому до 40 °C додавали розчин пропіональдегіду (0,150 мл, 2,079 ммоль) в етанолі (0,5 мл). Реакційну суміш потім нагрівали до 60 °C протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,317 г; 73 %) як жовтий порошок.

ESI/XIAT(+): 232 (M+H); 254 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 230 (M-H).

Приклад 11 - одержання проміжного (2-Аміно-4-метилтіофен-3-іл)(п-толіл)метанону

До суспензії 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,326 г; 2,048 ммоль) і 2,5-диметил-2,5-дигідрокси-1,4-дитіану (0,185 г; 1,026 ммоль) в етанолі (4,3 мл) охолоджену до 0 °C додавали

триетиламін (0,284 мл; 2,049 ммоль). Після 10 хв при кімнатній температурі, реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,157 г; 33 %) як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 232 (M+H); 254 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 230 (M-H).

Приклад 12 - одержання проміжного (2-Амінотіофен-3-іл)(п-толіл)метанону

До суспензії 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,325 г; 2,042 ммоль) і п-дитіан-2,5-діолу (0,155 г; 1,018 ммоль) в етанолі (4,3 мл) охолоджену до 0 °C додавали триетиламін (0,283 мл; 2,042 ммоль). Після 10 хв при кімнатній температурі, реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,288 г; 65 %) як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 218 (M+H).

ESI/XIAT(-): 433 (2M-H).

ПРИКЛАД 13 - ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО N-Вос(2-аміно-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)(п-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,477 г; 3 ммоль), N-трет-Бутилоксикарбоніл-4-піперидону (0,895 г; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,382 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 20 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 1,1 г (99 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 373 (M+H).

Приклад 14 – одержання проміжного (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(2-фурил)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 2-фуроїлацетонітрилу (0,676 г, 5 ммоль), циклопентанону (0,66 мл, 7,50 ммоль), морфоліну (0,65 мл, 7,50 ммоль) і сірки (0,240 г, 7,50 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 36 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,440 г (38 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 234 (M+H).

ESI/XIAT(-): 232 (M-H).

ПРИКЛАД 15 – ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(2-тієніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-оксо-3-(2-тієніл)пропіонітрилу (0,756 г, 5 ммоль), циклопентанону (0,66 мл, 7,50 ммоль), морфоліну (0,65 мл, 7,50 ммоль) і сірки (0,240 г, 7,50 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 36 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,510 г (41 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 250 (M+H).

ESI/XIAT(-): 248 (M-H).

ПРИКЛАД 16 – ОДЕРЖАННЯ ПРОМПКНОГО (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(п-анізил)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метоксибензоїлацетонітрилу (0,876 г, 5 ммоль), циклопентанону (0,66 мл, 7,50 ммоль), морфоліну (0,65 мл, 7,50 ммоль) і сірки (0,240 г, 7,50 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 36 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,320 г (23 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 274 (M+H).

ESI/XIAT(-): 272 (M-H).

Приклад 17 – одержання проміжного (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)трет-бутилметанону

Суміш триметилацетилацетонітрилу (0,626 г, 5 ммоль), циклопентанону (0,66 мл, 7,50 ммоль), морфоліну (0,65 мл, 7,50 ммоль) і сірки (0,240 г, 7,50 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагрівали при 60 °C в закритій пробірці протягом 24 г. Після охолодження до кімнатної температури,

реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-20 %) в гептані, одержуючи 0,153 г (14 %) вказаної в заголовку сполуки як коричневу тверду речовину.

5 ECI/XIAT(+): 224 (M+H).

Приклад 18 - одержання проміжного (2-аміно-4,7-дигідро-5Н-тієно[2,3-с]піран-3-іл)-(п-толіл)-метанону

10 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,795 г; 5 ммоль), 4-тетрагідропіранону (1,08 мл; 7,5 ммоль), сірки (0,240 г; 7,5 ммоль), морфоліну (0,660 мл; 7,5 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 20 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 1,24 г (91 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеву тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 274 (M+H).

15 Приклад 19 - одержання проміжного (2-аміно-4,7-дигідро-5Н-тієно[2,3-с]-N-метил-піридин-3-іл)-(п-толіл)метанону

20 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,795 г; 5 ммоль), N-метил-4-піперидону (0,872 мл; 7,5 ммоль), сірки (0,240 г; 7,5 ммоль), морфоліну (0,660 мл; 7,5 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 20 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (20-80 %) в гептані, одержуючи 1,08 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеву тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 287 (M+H).

Приклад 20 - одержання проміжного (2-аміно-4,7-дигідро-5Н-тієно[2,3-с]-N-бензил-піридин-3-іл)-(п-толіл)метанону

25 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,795 г; 5 ммоль), N-бензил-4-піперидону (1,39 мл; 7,5 ммоль), сірки (0,240 г; 7,5 ммоль), морфоліну (0,660 мл; 7,5 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 20 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (20-80 %) в гептані, одержуючи 1,48 г (81 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеву тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 363 (M+H).

30 Приклад 21 – одержання проміжного (2-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[b]тіофен-3-іл)-(п-толіл)метанону

35 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,795 г; 5 ммоль), циклогептанону (0,884 мл; 7,5 ммоль), сірки (0,240 г; 7,5 ммоль), морфоліну (0,660 мл; 7,5 ммоль) в етанолі (5 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-30 %) в гептані, одержуючи 0,722 г (50 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 286 (M+H).

Приклад 22 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)-(2-хлорфеніл)метанону

40 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 2-хлорбензоїлацетонітрилу (0,538 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,81 г (93 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

45 ECI/XIAT(+): 292 (M+H).

Приклад 23 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)-(3-хлорфеніл)метанону

50 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-хлорбензоїлацетонітрилу (0,538 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,78 г (89 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 292 (M+H).

55 Приклад 24 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)-(3,4-дихлорфеніл)метанону

60 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3,4-дихлорбензоїлацетонітрилу (0,642 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,92 г (94 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 327 (M+H).

Приклад 25 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(3-трифторметилфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-(трифторметил)бензоїлацетонітрилу (0,639 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,93 г (95 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 326 (M+H).

10 Приклад 26 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(м-толіл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-метилбензоїлацетонітрилу (0,477 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,76 г (93 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 272 (M+H).

Приклад 27 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-фторфеніл)метанону

20 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-фторбензоїлацетонітрилу (0,489 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,71 г (86 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

25 ESI/XIAT(+): 276 (M+H).

Приклад 28 – одержання проміжного (2-аміно-4-фенілтіофен-3-іл)(п-толіл)метанону

30 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,477 г; 3 ммоль), ацетофенону (0,526 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-60 %) в гептані, одержуючи 0,394 г (45 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 294 (M+H).

Приклад 29 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(м-анізил)метанону

35 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-метоксибензоїлацетонітрилу (0,525 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,767 г (89 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

40 ESI/XIAT(+): 288 (M+H).

ESI/XIAT(-): 286 (M-H).

Приклад 30 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(3,4-диметоксифеніл)метанону

45 Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3,4-диметоксибензоїлацетонітрилу (0,615 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-60 %) в гептані, одержуючи 0,913 г (96 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 318 (M+H).

50 Приклад 31 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-3-оксопропаннітрилу (0,567 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-60 %) в гептані, одержуючи 0,796 г (88 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 302 (M+H).

ESI/XIAT(-): 300 (M-H).

60 Приклад 32 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-хлорфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-хлорбензоїлацетонітрилу (0,359 г; 2 ммоль), циклогексанону (0,31 мл; 3 ммоль), сірки (0,096 г; 3 ммоль), морфоліну (0,264 мл; 3 ммоль) в етанолі (2 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,525 г (90 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 292 (M+H).

Приклад 33 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-етилфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-етилбензоїлацетонітрилу (0,346 г; 2 ммоль), циклогексанону (0,31 мл; 3 ммоль), сірки (0,096 г; 3 ммоль), морфоліну (0,264 мл; 3 ммоль) в етанолі (2 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,479 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 286 (M+H).

Приклад 34 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(піридин-3-іл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-(піридин-3-іл)-3-оксопропаннітрилу (0,438 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-100 %) в гептані, одержуючи 0,628 г (81 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 259 (M+H).

ESI/XIAT(-): 257 (M-H).

Приклад 35 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-трифторметоксифеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 4-(трифторметокси)бензоїлацетонітрилу (0,687 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,818 г (80 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 342 (M+H).

ESI/XIAT(-): 340 (M-H).

Приклад 36 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл) (2-метил-1Н-індол-3-іл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-(2-метил-1Н-індол-3-іл)-3-оксопропаннітрилу (0,594 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,742 г (80 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 311 (M+H).

ESI/XIAT(-): 309 (M-H).

Приклад 37 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(2-фторфеніл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 2-фторбензоїлацетонітрилу (0,489 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-60 %) в гептані, одержуючи 0,756 г (92 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 276 (M+H).

ESI/XIAT(-): 274 (M-H).

Приклад 38 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(бензофуран-2-іл)метанону

Цю проміжну сполуку одержували згідно з методикою А з 3-(бензофуран-2-іл)-3-оксопропаннітрилу (0,555 г; 3 ммоль), циклогексанону (0,53 мл; 4,5 ммоль), сірки (0,144 г; 4,5 ммоль), морфоліну (0,4 мл; 4,5 ммоль) в етанолі (3 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,489 г (55 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 298 (M+H).

ESI/XIAT(-): 296 (M-H).

Приклад 39 – одержання проміжного (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(3-метокси-4-метилфеніл)метанону

Стадія 1:

До розчину 3-гідрокси-4-метилбензойної кислоти (4,56 г; 30 ммоль) в метанолі (60 мл) краплями додавали тіонілхлорид (40 крапель). Реакційну суміш потім нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин і леткі речовини видаляли при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-40 %) в гептані, одержуючи 3,04 г метил 2-гідрокси-4-метилбензоату (61 %) як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 167 (M-H).

Стадія 2:

До розчину метил 2-гідрокси-4-метилбензоату (3 г; 18,2 ммоль) в ДМФА (36 мл) додавали карбонат калію (5 г; 36,4 ммоль) і краплями метилйодид (3,35 мл; 182 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Нерозчинні речовини фільтрували, промивали етилацетатом і леткі речовини видаляли при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-30 %) в гептані, одержуючи 2,78 г метил 2-метокси-4-метилбензоату (85 %) як безбарвне масло.

Стадія 3:

До розчину ацетонітрилу (3,24 мл; 61,7 ммоль) в сухому ТГФ (31 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій 2,5М (15,4 мл; 38,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин. Потім краплями додавали розчин метил 2-метокси-4-метилбензоату (2,78 г; 15,4 ммоль) в сухому ТГФ (18 мл) і перемішування продовжували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш гідролізували, додаючи HCl (1N), і водний шар екстрагували декілька разів етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-80 %) в гептані, одержуючи 2,5 г очікуваного 3-(2-метокси-4-метилфеніл)-3-оксопропаннітрил (86 %) як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 190 (M+H).

ESI/XIAT(-): 188 (M-H).

ЯМР (1H): 7,64 (д, J=7,95 Гц, 1H, H_{аром.}), 7,05 (с, 1H, H_{аром.}), 6,89 (д, J=7,92 Гц, 1H, H_{аром.}), 4,44 (с, 2H, CH₂), 3,89 (с, 3H, OCH₃), 2,37 (с, 3H, CH₃).

Стадія 4:

Суміш 3-(3-метокси-4-метилфеніл)-3-оксопропаннітрилу (0,945 г; 5 ммоль), циклогексанону (0,77 мл; 7,5 ммоль), сірки (0,240 г; 7,5 ммоль) і морфоліну (0,66 мл; 7,5 ммоль) в сухому етанолі (5 мл) нагрівали до 60 °C в закритій пробірці протягом 18 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-100 %) в гептані, одержуючи 0,489 г (55 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 298 (M+H).

ESI/XIAT(-): 296 (M-H).

Приклад 40 – одержання проміжного (2-аміно-5,7-дигідро-4H-спіро[бензо[b]тіофен-6,2'-[1,3]діоксолан]-3-іл)(п-толіл)метанону

До розчину 3-оксо-3-п-толілпропаннітрилу (4,78 г; 30 ммоль) в сухому етанолі (30 мл) додавали 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он (7,03 г; 45 ммоль), морфолін (4 мл; 45 ммоль) і сірку (1,44 г; 45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні при 60 °C протягом 18 годин в атмосфері азоту. Після охолодження при кімнатній температурі, додавали етилацетат (5 мл) і осад фільтрували, промивали малим об'ємом етилацетату і сушили одержуючи 8,5 г (86 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 330 (M+H).

Приклад 41 - одержання Метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,300 г; 1,166 ммоль), метиллевунілату (0,145 мл; 1,170 ммоль), хлортриметилсилану (0,594 мл; 4,680 ммоль) в ДМФА (5,7 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-20 %) в гептані, одержуючи 0,260 г (64 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 352 (M+H); 374 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 350 (M-H).

Приклад 42 - одержання Метил [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]тієфен-3-іл)(феніл)метанону (0,079 г; 0,325 ммоль), метиллевунілату (0,041 мл; 0,331 ммоль), хлортриметилсилану (0,164 мл; 1,292 ммоль) в ДМФА (2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-10 %) в гептані, одержуючи 0,061 г (56 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 338 (M+H); 360 (M+Na).

Приклад 43 - одержання Метил 2-(2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5-диметилтієфен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,165 г; 0,673 ммоль), метиллевунілату (0,083 мл; 0,670 ммоль), хлортриметилсилану (0,340 мл; 2,679 ммоль) в ДМФА (3,3 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,162 г (71 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 340 (M+H); 362 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 338 (M-H).

Приклад 44 - одержання Метил 2-(2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5-метилтієфен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,300 г; 1,297 ммоль), метиллевунілату (0,161 мл; 1,299 ммоль), хлортриметилсилану (0,660 мл; 5,200 ммоль) в ДМФА (6 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-25 %) в гептані, одержуючи 0,268 г (63 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 326 (M+H); 348 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 324 (M-H).

Приклад 45 - одержання Метил 2-(3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4-етил-5-метилтієфен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,279 г; 1,076 ммоль), метиллевунілату (0,134 мл; 1,081 ммоль), хлортриметилсилану (0,547 мл; 4,310 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,245 г (64 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 354 (M+H); 376 (M+Na)

ESI/XIAT(-): 352 (M-H)

Приклад 46 - одержання Метил 2-(2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5-етил-4-метилтієфен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,300 г; 1,157 ммоль), метиллевунілату (0,144 мл; 1,162 ммоль), хлортриметилсилану (0,588 мл; 4,633 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,273 г (67 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 354 (M+H); 376 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 352 (M-H).

Приклад 47 - одержання Метил 2-(3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4-метилтієфен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,157 г; 0,679 ммоль), метиллевунілату (0,085 мл; 0,686 ммоль), хлортриметилсилану (0,346 мл; 2,726 ммоль) в ДМФА (3,2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,129 г (58 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 326 (M+H); 348 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 324 (M-H).

Приклад 48 - одержання Метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]тієфен-3-іл)(4-хлорфеніл)метанону (0,200 г; 0,720 ммоль), метиллевунілату (0,090 мл; 0,726 ммоль), хлортриметилсилану (0,367 мл; 2,892 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,150 г (56 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 372 (M+H).

Приклад 49 - одержання Метил 2-(6-метил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-амінотіофен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,288 г; 1,325 ммоль), метиллевунілату (0,165 мл; 1,331 ммоль), хлортриметилсилану (0,677 мл; 5,334 ммоль) в ДМФА (6,2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-80 %) в гептані, одержуючи 0,078 г (19 %) вказаної в заголовку сполуки як коричневу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 312 (M+H); 334 (M+Na).

Приклад 50 - одержання Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,400 г; 1,474 ммоль), метиллевунілату (0,185 мл; 1,493 ммоль), хлортриметилсилану (0,752 мл; 5,925 ммоль) в ДМФА (7 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,403 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 366 (M+H); 388 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 364 (M-H).

Приклад 51 - одержання Метил [2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-трифторметилфеніл)метанону (0,296 г; 0,951 ммоль), метиллевунілату (0,120 мл; 0,968 ммоль), хлортриметилсилану (0,486 мл; 3,829 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,218 г (57 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 406 (M+H).

ESI/XIAT(-): 404 (M-H).

Приклад 52 - одержання Метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-етилфеніл)метанону (0,333 г; 1,227 ммоль), метиллевунілату (0,155 мл; 1,251 ммоль), хлортриметилсилану (0,627 мл; 4,940 ммоль) в ДМФА (5,8 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-25 %) в гептані, одержуючи 0,291 г (65 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеве масло.

ESI/XIAT(+): 366 (M+H); 388 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 364 (M-H).

Приклад 53 - одержання Метил [2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Суспензію метил [2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,225 мг; 0,616 ммоль) і 2,3-дихлор-5,6-діціанобензохінону (0,351 мг; 1,546 ммоль) в 1,2-дихлорбензолі (2 мл) поміщали в закрити пробірку і опромінювали і мікрохвильовій печі при 190 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім упарювали до суха при пониженому тиску. Залишок суспендували в дихлорметані і тверду речовину фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-30 %) в гептані, одержуючи 0,125 г (56 %) вказаної в заголовку сполуки як рожеву тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 362 (M+H); 384 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 360 (M-H).

Приклад 54 - одержання Метил [2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофен-3-іл)-п-толілметанону (0,257 г; 1 ммоль), метил-3-бензоілпропіонату (0,211 г; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,526 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,198 г (48 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 414 (M+H).

Приклад 55 - одержання Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з N-трет-Бутилоксикарбоніл(2-аміно-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-c]піридин-3-іл)(п-толіл)метанону (0,744 г; 2 ммоль), метиллевунілату (0,282 мл; 2,2 ммоль), хлортриметилсилану (1,02 мл; 8 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-100 %) в

дихлорметані (+0,5 % триетиламін) одержуючи 0,101 г (13 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеве масло.

ESI/XIAT(+): 367 (M+H).

5 Приклад 56 – одержання Метил [2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[*b*]тієфен-3-іл)(фуран-2-іл)метанону (0,440 г, 1,886 ммоль), метиллевунілату (0,26 мл, 1,886 ммоль), хлортриметилсилану (0,964 мл, 7,54 ммоль) в ДМФА (3,7 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-50 %) в гептані, одержуючи 0,385 г (62 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 328 (M+H).

10 Приклад 57 – одержання Метил [2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[*b*]тієфен-3-іл)(тієфен-2-іл)метанону (0,510 г, 2,045 ммоль), метиллевунілату (0,291 мл, 2,045 ммоль), хлортриметилсилану (1,046 мл, 8,18 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-50 %) в гептані, одержуючи 0,253 г (36 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 344 (M+H).

20 Приклад 58 – одержання Метил [2-метил-4-(*p*-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[*b*]тієфен-3-іл)(4-метоксифеніл)метанону (0,320 г, 1,171 ммоль), метиллевунілату (0,166 мл, 1,171 ммоль), хлортриметилсилану (0,599 мл, 4,68 ммоль) в ДМФА (2,3 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-50 %) в гептані, одержуючи 0,230 г (53 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 368 (M+H).

25 Приклад 59 – одержання Метил [2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[*b*]тієфен-3-іл)трет-бутилметанону (0,180 г, 0,806 ммоль), метиллевунілату (0,114 мл, 0,806 ммоль), хлортриметилсилану (0,412 мл, 3,22 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,067 г (26 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 318 (M+H).

30 Приклад 60 - одержання Метил [2-метил-4-(*p*-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,7-дигідро-5Н-тієно[2,3-*c*]піран-3-іл)-(*p*-толіл)-метанону (0,546 г; 2 ммоль), метиллевунілату (0,282 мл; 2,2 ммоль), хлортриметилсилану (1 мл; 8 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 22 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-80 %) в гептані, одержуючи 0,270 г (36 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 368 (M+H).

40 Приклад 61 - одержання Метил [7-метил-2-метил-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,7-дигідро-5Н-тієно[2,3-*c*]-*N*-метил-піридин-3-іл)-(*p*-толіл)метанону (0,572 г; 2 ммоль), метиллевунілату (0,282 мл; 2,2 ммоль), хлортриметилсилану (1 мл; 8 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (1-20 %) в дихлорметані одержуючи 0,187 г (24 %) вказаної в заголовку сполуки як темно-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 381 (M+H).

45 Приклад 62 - одержання Метил [7-бензил-2-метил-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,7-дигідро-5Н-тієно[2,3-*c*]-*N*-бензил-піридин-3-іл)-(*p*-толіл)метанону (0,724 г; 2 ммоль), метиллевунілату (0,282 мл; 2,2 ммоль), хлортриметилсилану (1 мл; 8 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 22 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-90 %) в гептані, одержуючи 0,160 г (17 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 457 (M+H).

Приклад 63 – одержання Метил [2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклогепта[4,5]тієно [2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклогепта[*b*]тіофен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,713 г; 2,5 ммоль), метиллевуліна (0,350 мл; 2,75 ммоль), хлортриметилсилану (1,27 мл; 10 ммоль) в ДМФА (10 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-40 %) в гептані, одержуючи 0,510 г (52 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 390 (M+H).

Приклад 64 – одержання Метил [2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)(2-хлорфеніл)метанону (0,291 г; 1 ммоль), метиллевуліна (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,302 г (78 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 386 (M+H).

Приклад 65 – одержання Метил [2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)(3-хлорфеніл)метанону (0,291 г; 1 ммоль), метиллевуліна (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,296 г (76 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 386 (M+H).

Приклад 66 – одержання Метил [2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)(3,4-дихлорфеніл)метанону (0,228 г; 0,7 ммоль), метиллевуліна (0,099 мл; 0,77 ммоль), хлортриметилсилану (0,357 мл; 2,8 ммоль) в ДМФА (2,8 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,194 г (66 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 421 (M+H).

Приклад 67 – одержання Метил [2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)(3-трифторметилфеніл)метанону (0,325 г; 1 ммоль), метиллевуліна (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,262 г (62 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 420 (M+H).

Приклад 68 – одержання Метил [2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)(*m*-толіл)метанону (0,271 г; 1 ммоль), метиллевуліна (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,320 г (87 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 366 (M+H).

Приклад 69 – одержання Метил [2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-іл)(4-фторфеніл)метанону (0,275 г; 1 ммоль), метиллевуліна (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,302 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 370 (M+H).

Приклад 70 – одержання Метил 2-(6-метил-3-феніл-4-*p*-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4-фенілтіофен-3-іл)(*p*-толіл)метанону (0,264 г; 0,9 ммоль), метиллевуліна (0,127 мл; 0,99 ммоль), хлортриметилсилану (0,460 мл; 3,6 ммоль) в ДМФА (3,6 мл) протягом 48 г. Очищали флеш

хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-40 %) в гептані, одержуючи 0,297 г (85 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 388 (M+H).

5 Приклад 71 – одержання Метил [2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(м-анізил)метанону (0,287 г; 1 ммоль), метиллевулінату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,327 г (85 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 382 (M+H).

10 Приклад 72 – одержання Метил [2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

15 Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(3,4-диметоксифеніл)метанону (0,317 г; 1 ммоль), метиллевулінату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,330 г (80 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 412 (M+H).

20 Приклад 73 – одержання Метил [2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)метанону (0,301 г; 1 ммоль), метиллевулінату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,328 г (83 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 396 (M+H).

25 Приклад 74 – одержання Метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

30 Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-хлорфеніл)метанону (0,525 г; 1,8 ммоль), метиллевулінату (0,254 мл; 1,98 ммоль), хлортриметилсилану (0,922 мл; 7,2 ммоль) в ДМФА (7,2 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,509 г (73 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

35 ESI/XIAT(+): 386 (M+H).

Приклад 75 – одержання Метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

40 Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-етилфеніл)метанону (0,471 г; 1,65 ммоль), метиллевулінату (0,233 мл; 1,81 ммоль), хлортриметилсилану (0,845 мл; 6,6 ммоль) в ДМФА (6,6 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,463 г (74 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 380 (M+H).

45 Приклад 76 – одержання Метил [2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(піридин-3-іл)метанону (0,362 г; 1,4 ммоль), метиллевулінату (0,198 мл; 1,54 ммоль), хлортриметилсилану (0,717 мл; 5,6 ммоль) в ДМФА (5,6 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,193 г (39 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

50 ESI/XIAT(+): 353 (M+H).

Приклад 77 – одержання Метил [2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

55 Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(4-трифторметоксифеніл)метанону (0,341 г; 1 ммоль), метиллевулінату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,340 г (78 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 436 (M+H).

Приклад 78 – одержання Метил [2-метил-4-(2-метил-1Н-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-3-іл)(2-метил-1Н-індол-3-іл)метанону (0,310 г; 1 ммоль), метиллевуліату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-70 %) в гептані, одержуючи 0,233 г (57 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 405 (M+H).

Приклад 79 – одержання Метил [2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-3-іл)(2-фторфеніл)метанону (0,275 г; 1 ммоль), метиллевуліату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,320 г (86 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 370 (M+H).

Приклад 80 – одержання Метил [2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-3-іл)(бензофуран-2-іл)метанону (0,297 г; 1 ммоль), метиллевуліату (0,141 мл; 1,1 ммоль), хлортриметилсилану (0,511 мл; 4 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,335 г (85 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 392 (M+H).

Приклад 81 – одержання Метил [2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-3-іл)(2-метокси-4-метилфеніл)метанону (0,602 г; 2 ммоль), метиллевуліату (0,282 мл; 2,2 ммоль), хлортриметилсилану (1,02 мл; 8 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 48 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-50 %) в гептані, одержуючи 0,631 г (80 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 396 (M+H).

ESI/XIAT(-): 394 (M-H).

Приклад 82 – одержання Етил 4-оксо-2-пропілпентаноату

Стадія 1:

У колбі спорядженій насадкою Діна-Старка, із зворотнім холодильником нагрівали суміш етиллевуліату (28,83 г; 200 ммоль), етиленгліколю (37,24 г; 600 ммоль) і каталітичної кількості піридинію пара-толуолсульфонової кислоти в толуолі (200 мл) до відгонки теоретичної кількості води. Після охолодження, суміш промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Основний шар екстрагували діетиловим етером і органічні розчини об'єднували, потім промивали розсолон і водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи етил 3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)пропаноат як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 189 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃) : δ 4,12 (к, J=7,14 і 14,25 Гц, 2H, CO₂CH₂CH₃); 3,93 (м, 4H, OCH₂CH₂O); 2,37 (м, 2H, CH₂); 2,02 (м, 2H, CH₂); 1,32 (с, 3H, CH₃); 1,25 (т, J=7,14 Гц, 3H, CO₂CH₂CH₃).

Стадія 2:

До охолодженого (-78 °C) розчину діізопропіламіну літію (30 мл; 60 ммоль; 2N в ТГФ) в ТГФ (8 мл) додавали гексаметилфосфорамід (12 мл) і розчин перемішували протягом 30 хв. Протягом 30 хвилин додавали розчин етил 3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)пропаноату (9,4 г; 50 ммоль) в ТГФ (9 мл) і перемішування продовжували протягом 1 г. Повільно додавали пропілйодид (6,84 мл; 70 ммоль) і розчин залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 4 г. Реакцію гасили додаючи насичений водний розчин хлориду амонію. Дві фази розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл) і об'єднані органічні шари сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0-40 %) в гептані, одержуючи 9,8 г (85 %) етил 2-((2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)метил)пентаноат як масло.

ESI/XIAT(+): 231 (M+H).

Стадія 3:

До розчину етил 2-((2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)метил)пентаноату (9,8 г; 42,55 ммоль) в гексані (106 мл) при -78 °С в атмосфері азоту додавали трибромід бору (55 мл; 55 ммоль; 1М в дихлорметані) і реакційну суміш перемішували при -20 °С протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду (50 мл) і етилацетат (50 мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-40 %) в гептані, одержуючи 6,41 г (81 %) етил 4-оксо-2-пропілпентаноату як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 187 (M+H).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,15 (к, J=7,14 і 14,25 Гц, 2H, CO₂CH₂CH₃); 2,88 (м, 2H, CH₂); 2,51 (м, 1H, CH); 2,16 (с, 3H, CH₃); 1,62-1,23 (м, 7H, CH₂CH₂CH₃); 0,90 (т, J=7,14 Гц, 3H, CO₂CH₂CH₃).

Приклад 83 – одержання Етил 2-[7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату

До розчину (2-аміно-6-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)(п-толіл)метанону (0,286 г; 1 ммоль) і етил 4-оксо-2-пропілпентаноату (0,204 г; 1,1 ммоль) в сухому ДМФА (4 мл) в атмосфері азоту краплями додавали хлортриметилсилан (0,511 мл; 4 ммоль). Суміш перемішували в закритій пробірці і нагрівали до 100 °С протягом 24 г. Додавали великий надлишок хлортриметилсилану (0,100 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 48 г. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (1 – 20 %) в дихлорметані давало вказану в заголовку сполуку як темне масло.

ESI/XIAT(+): 513 (M+H).

Приклад 84 – одержання Етил 2-[2,7-диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат

До розчину (2-аміно-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)(п-толіл)метанону (0,286 г; 1 ммоль) і етил 4-оксо-2-пропілпентаноату (0,204 г; 1,1 ммоль) в сухому ДМФА (8 мл) в атмосфері азоту краплями додавали хлортриметилсилан (0,511 мл; 4 ммоль). Суміш перемішували в закритій пробірці і нагрівали до 100 °С протягом 24 г. Додвали великий надлишок хлортриметилсилану (0,100 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 48 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (1 – 20 %) в дихлорметані одержуючи вказану в заголовку сполуку як темне масло.

ESI/XIAT(+): 437 (M+H).

Приклад 85 – одержання Етил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-спіро[[1,3]діоксолан-2,7]-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1-аза-7-оксо-флуорен-3-іл]пентаноату

До розчину (2-аміно-5,7-дигідро-4H-спіро[бензо[b]тіофен-6,2'-[1,3]діоксолан]-3-іл)(п-толіл)метанону (1,98 г; 6 ммоль) і етил 4-оксо-2-пропілпентаноату (1,23 г; 6,6 ммоль) в сухому ДМФА (24 мл) в атмосфері азоту краплями додавали хлортриметилсилан (3,06 мл; 24 ммоль). Суміш перемішували в закритій пробірці і нагрівали до 100 °С протягом 24 г. Додавали великий надлишок хлортриметилсилану (0,500 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 48 г. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10 – 100 %) в дихлорметані одержуючи 1,86 г (64 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеве масло.

ESI/XIAT(+): 437 (M+H).

Приклад 86 - одержання Етил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Цю сполуку одержували згідно з методикою В з (2-аміно-4-метилтіофен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,814 г; 3 ммоль), етиллевунілату (0,469 мл; 3,3 ммоль), хлортриметилсилану (1,53 мл; 12 ммоль) в ДМФА (12 мл) протягом 24 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-30 %) в гептані, одержуючи 1,02 г (89 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 380 (M+H).

Приклад 87 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,189 г; 0,538 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,594 мл; 0,594 ммоль), 1-йодпропану (0,080 мл; 0,823 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 4 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,124 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H); 416 (M+Na).

Приклад 88 - одержання Метил 2-[2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,115 г; 0,341 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,375 мл; 0,375 ммоль), 1-йодпропану (0,050 мл; 0,513 ммоль) в ДМФА (5 мл) протягом 3 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,111 г (86 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 380 (M+H); 402 (M+Na).

10 Приклад 89 - одержання Метил 2-(2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,113 г; 0,333 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,367 мл; 0,367 ммоль), 1-йодпропану (0,049 мл; 0,502 ммоль) в ДМФА (5 мл) протягом 3 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-10 %) в гептані, одержуючи 0,074 г (58 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 382 (M+H); 404 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 380 (M-H).

20 Приклад 90 - одержання Метил 2-(3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,200 г; 0,566 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,635 мл; 0,635 ммоль), 1-йодпропану (0,090 мл; 0,923 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 3,5 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,131 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

25 ESI/XIAT(+): 396 (M+H); 418 (M+Na).

Приклад 91 - одержання Метил 2-(2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату

30 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,188 г; 0,578 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,650 мл; 0,650 ммоль), 1-йодпропану (0,092 мл; 0,943 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 4 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,139 г (65 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 368 (M+H); 390 (M+Na).

35 Приклад 92 - одержання Метил 2-(2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,196 г; 0,554 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,635 мл; 0,635 ммоль), 1-йодпропану (0,090 мл; 0,923 ммоль) в ДМФА (8 мл) протягом 3,5 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,119 г (54 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

40 ESI/XIAT(+): 396 (M+H); 418 (M+Na).

Приклад 93 - одержання Метил 2-(3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату

45 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,080 г; 0,246 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,280 мл; 0,280 ммоль), 1-йодпропану (0,040 мл; 0,410 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) протягом 3,5 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,087 г (96 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 368 (M+H); 390 (M+Na).

50 Приклад 94 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,100 г; 0,269 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,305 мл; 0,305 ммоль), 1-йодпропану (0,044 мл; 0,451 ммоль) в ДМФА (3,8 мл) протягом 4 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,049 г (44 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

55 ESI/XIAT(+): 414 (M+H).

Приклад 95 - одержання Метил 2-(6-метил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(6-метил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,078 г; 0,250 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,276 мл; 0,276 ммоль), 1-йодпропану (0,041 мл; 0,420 ммоль) в ДМФА (3,6 мл) протягом 4 г. Очищали флеш

хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,052 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ЕСІ/ХІАТ(+): 354 (М+Н); 376 (М+Na).

Приклад 96 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-
5 б]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,120 г; 0,328 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,362 мл; 0,362 ммоль), 1-йодпропану (0,054 мл; 0,554 ммоль) в ДМФА (5 мл) протягом 3,5 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,101 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ЕСІ/ХІАТ(+): 408 (М+Н); 430 (М+Na).

ЕСІ/ХІАТ(-): 406 (М-Н).

Приклад 97 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,114 г; 0,281 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,312 мл; 0,312 ммоль), 1-йодпропану (0,046 мл; 0,472 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 3,5 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,088 г (70 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ЕСІ/ХІАТ(+): 448 (М+Н).

ЕСІ/ХІАТ(-): 446 (М-Н).

ПРИКЛАД 98 - ОДЕРЖАННЯ Метил 2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,120 г; 0,328 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,365 мл; 0,365 ммоль), 1-йодпропану (0,052 мл; 0,533 ммоль) в ДМФА (4,7 мл) протягом 4 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-15 %) в гептані, одержуючи 0,081 г (61 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ЕСІ/ХІАТ(+): 408 (М+Н); 430 (М+Na).

ЕСІ/ХІАТ(-): 406 (М-Н).

Приклад 99 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,150 г; 0,415 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,462 мл; 0,462 ммоль), 1-йодпропану (0,066 мл; 0,677 ммоль) в ДМФА (6 мл) протягом 3 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-30 %) в гептані, одержуючи 0,126 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ЕСІ/ХІАТ(+): 404 (М+Н); 426 (М+Na).

ЕСІ/ХІАТ(-): 402 (М-Н).

Приклад 100 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4-О-метоксиметилетер-бутаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,386 г; 1,1 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,21 мл; 1,21 ммоль), 1-бром-2-(метоксиметокси)етану (0,193 мл; 1,65 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,361 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ЕСІ/ХІАТ(+): 440 (М+Н); 462 (М+Na).

Приклад 101 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4-О-метокси-бутаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,386 г; 1,1 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,21 мл; 1,21 ммоль), 1-бром-2-(метоксиметокси)етану (0,155 мл; 1,65 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,077 г (39 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ЕСІ/ХІАТ(+): 410 (М+Н).

Приклад 102 - одержання метил 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]акрилату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,386 г; 1,1 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,21 мл;

1,21 ммоль), пара-формальдегіду (0,050 г; 1,65 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 4 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-100 %) в гептані, одержуючи 0,154 г (36 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 364 (M+H).

5 Приклад 103 - одержання метил 2-[2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-циклопентилацетату

Цю сполуку одержували згідно з наступною методикою:

10 До розчину метил [2-Метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату в сухому ДМФА (4 мл) при -10 °С додавали гідрід натрію (60 % в мінеральному маслі) (0,048 г; 1,2 ммоль) і бромциклопентан (0,120 мл; 1,5 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Реакційну суміш потім нагрівали до 70 °С 24 г. Додавали насичений розчин хлориду амонію (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на колонці з силікагелем використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,077 г (18 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 420 (M+H).

20 Приклад 104 - одержання метил 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-метоксипропаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,351 г; 1 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,1 мл; 1,1 ммоль), 1 бромметилметилового етеру (0,122 мл; 1,5 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,307 г (77 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

25 ESI/XIAT(+): 396 (M+H).

Приклад 105 - одержання Метил 2-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

30 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з Метил [2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,185 г; 0,45 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,495 мл; 0,495 ммоль), 1-йодпропану (0,066 мл; 0,675 ммоль) в ДМФА (1,3 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,194 г (95 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

Приклад 106 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

35 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з Метил [2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,395 г; 1,206 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,327 мл; 1,327 ммоль), 1-йодпропану (0,177 мл; 1,810 ммоль) в ДМФА (4,8 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-40 %) в гептані, одержуючи 0,335 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

40 ESI/XIAT(+): 370 (M+H).

Приклад 107 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

45 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з Метил [2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,261 г; 0,760 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,836 мл; 0,836 ммоль), 1-йодпропану (0,111 мл; 1,140 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-40 %) в гептані, одержуючи 0,249 г (85 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 386 (M+H).

50 Приклад 108 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з Метил [2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,245 г; 0,667 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,733 мл; 0,733 ммоль), 1-йодпропану (0,098 мл; 1,000 ммоль) в ДМФА (2,6 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-40 %) в гептані, одержуючи 0,100 г (37 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 410 (M+H).

55 Приклад 109 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

60 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з Метил [2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,067 г; 0,211 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ

(0,232 мл; 0,232 ммоль), 1-йодпропану (0,031 мл; 0,317 ммоль) в ДМФА (0,85 мл) протягом 3 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-20 %) в гептані, одержуючи 0,035 г (46 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 360 (M+H).

5 Приклад 110 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]ацетату (0,270 г; 0,73 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,8 мл; 0,8 ммоль), 1-йодпропану (0,122 мл; 1,09 ммоль) в ДМФА (3 мл) протягом 19 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,089 г (30 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 410 (M+H).

Приклад 111 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-бензилоксипропаноату

15 До розчину метил [2-метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,175 г; 0,5 ммоль) в сухому ДМФА (2 мл) при -10 °С додавали LHMDs 1N в ТГФ (0,55 мл; 0,55 ммоль), хлорметилбензиловий етер (0,138 мл; 1 ммоль) і йодид калію (0,166 г; 1 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували 19 г. Додавали насичений розчин хлориду амонію (4 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,057 г (24 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 472 (M+H).

25 Приклад 112 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-фенілпропаноату

До розчину метил [2-метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,175 г; 0,5 ммоль) в сухому ДМФА (2 мл) при -10 °С додавали LHMDs 1N в ТГФ (0,55 мл; 0,55 ммоль), бензилбромід (0,122 мл; 1 ммоль) і йодид калію (0,166 г; 1 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 19 г. Додавали насичений розчин хлориду амонію (4 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,159 г (72 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 442 (M+H).

Приклад 113 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно [2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

40 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно [2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,510 г; 1,3 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,44 мл; 1,44 ммоль), 1-йодпропану (0,215 мл; 1,95 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 5 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,434 г (79 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 422 (M+H).

45 Приклад 114 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4-метилпентаноату

50 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,55 мл; 0,55 ммоль), 1-йод-2-метилпропану (0,115 мл; 1 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,140 г (66 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 422 (M+H).

Приклад 115 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

55 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,300 г; 0,78 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,86 мл; 0,86 ммоль), 1-йодпропану (0,114 мл; 1,17 ммоль) в ДМФА (3,1 мл) протягом 4 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,244 г (74 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

60 ESI/XIAT(+): 428 (M+H).

Приклад 116 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,290 г; 0,76 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,84 мл; 0,84 ммоль), 1-йодпропану (0,111 мл; 1,14 ммоль) в ДМФА (3 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,281 г (88 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 428 (M+H).

Приклад 117 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,190 г; 0,46 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,5 мл; 0,5 ммоль), 1-йодпропану (0,067 мл; 0,69 ммоль) в ДМФА (1,8 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,172 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 463 (M+H).

Приклад 118 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,260 г; 0,62 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,7 мл; 0,7 ммоль), 1-йодпропану (0,127 мл; 1,3 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,233 г (83 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 462 (M+H).

Приклад 119 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,310 г; 0,87 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,96 мл; 0,96 ммоль), 1-йодпропану (0,13 мл; 1,5 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,257 г (73 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 408 (M+H).

Приклад 120 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,300 г; 0,82 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,9 мл; 0,9 ммоль), 1-йодпропану (0,12 мл; 1,23 ммоль) в ДМФА (3,3 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,290 г (85 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 412 (M+H).

Приклад 121 – одержання Метил 2-[2-(6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил 2-(6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)ацетату (0,297 г; 0,76 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,14 мл; 1,14 ммоль), 1-йодпропану (0,148 мл; 1,52 ммоль) в ДМФА (3,8 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,270 г (83 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 430 (M+H).

Приклад 122 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,327 г; 0,85 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,27 мл; 1,27 ммоль), 1-йодпропану (0,166 мл; 1,7 ммоль) в ДМФА (4,2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-30 %) в гептані, одержуючи 0,213 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 424 (M+H).

Приклад 123 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,330 г; 0,8 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ

(1,2 мл; 1,2 ммоль), 1-йодпропану (0,156 мл; 1,6 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-80 %) в гептані, одержуючи 0,226 г (62 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 454 (M+H).

5 Приклад 124 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,328 г; 0,83 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,24 мл; 1,24 ммоль), 1-йодпропану (0,162 мл; 1,66 ммоль) в ДМФА (4,1 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-40 %) в гептані, одержуючи 0,300 г (83 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 438 (M+H).

Приклад 125 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-6,6,6-трифторгексаноату

15 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,55 мл; 0,55 ммоль), 3-йод-1,1,1-трифторбутану (0,127 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,172 г (72 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 476 (M+H).

20 Приклад 126 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,254 г; 0,66 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,727 мл; 0,727 ммоль), 1-йодпропану (0,097 мл; 0,99 ммоль) в ДМФА (2,6 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,196 г (69 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 428 (M+H).

Приклад 127 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

30 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,231 г; 0,61 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,67 мл; 0,67 ммоль), 1-йодпропану (0,089 мл; 0,913 ммоль) в ДМФА (2,4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,197 г (77 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 422 (M+H).

Приклад 128 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

40 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,096 г; 0,27 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,3 мл; 0,3 ммоль), 1-йодпропану (0,039 мл; 0,4 ммоль) в ДМФА (1,1 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,197 г (77 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 395 (M+H).

45 Приклад 129 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,340 г; 0,78 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,17 мл; 1,17 ммоль), 1-йодпропану (0,152 мл; 1,56 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-40 %) в гептані, одержуючи 0,271 г (73 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 478 (M+H).

Приклад 130 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(2-метил-1-пропіл-1H-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

55 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,233 г; 0,57 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,85 мл; 0,85 ммоль), 1-йодпропану (0,111 мл; 1,14 ммоль) в ДМФА (2,8 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-50 %) в гептані, одержуючи 0,129 г (50 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 488 (M+H).

Приклад 131 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,320 г; 0,86 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,29 мл; 1,29 ммоль), 1-йодпропану (0,168 мл; 1,72 ммоль) в ДМФА (4,3 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-40 %) в гептані, одержуючи 0,266 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 412 (M+H).

10 Приклад 132 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,335 г; 0,85 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (1,27 мл; 1,27 ммоль), 1-йодпропану (0,166 мл; 1,7 ммоль) в ДМФА (4,2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-40 %) в гептані, одержуючи 0,302 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 434 (M+H).

Приклад 133 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-фенілбутаноату

20 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,75 мл; 0,75 ммоль), (2-брометил)бензолу (0,136 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,128 г (55 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 470 (M+H).

25 Приклад 134 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилбутаноату

30 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,75 мл; 0,75 ммоль), 2-йодпропану (0,100 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,109 г (54 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 408 (M+H).

Приклад 135 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилпентаноату

35 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,75 мл; 0,75 ммоль), 2-йодбутану (0,115 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,108 г (51 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

40 ESI/XIAT(+): 421 (M+H).

Приклад 136 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентаноату

45 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,75 мл; 0,75 ммоль), 1,1,1-трифтор-3-йодпропану (0,117 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,061 г (25 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 462 (M+H).

50 Приклад 137 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-пент-4-іноату

55 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,75 мл; 0,75 ммоль), пропаргілброміду (0,111 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (3-30 %) в гептані, одержуючи 0,061 г (25 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 404 (M+H).

Приклад 138 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

60 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,395 г; 1 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ

(1,1 мл; 1,1 ммоль), 1-йодпропану (0,146 мл; 1,5 ммоль) в ДМФА (4 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-100 %) в гептані, одержуючи 0,390 г (89 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 438 (M+H).

5 Приклад 139 – одержання Метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентаноату

Цю сполуку одержували згідно з методикою С з метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,183 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,55 мл; 0,55 ммоль), 1-йод-2,2-диметилпропану (0,100 мл; 0,75 ммоль) в ДМФА (2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,043 г (20 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 436 (M+H).

Приклад 140 – одержання Етил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропаноату

15 Цю сполуку одержували згідно з методикою С з етил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,190 г; 0,5 ммоль), LHMDs 1N в ТГФ (0,55 мл; 0,55 ммоль), бромметилциклопропану (0,096 мл; 1 ммоль) в ДМФА (2 мл) протягом 18 г. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-30 %) в гептані, одержуючи 0,036 г (16 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 434 (M+H).

20 Приклад 141 – одержання 2-[2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,100 г; 0,254 ммоль) в суміші діоксану (5 мл) і води (1,3 мл) додавали 1N розчин гідроксиду літію (2,55 мл; 2,55 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 8 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,039 г (40 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 380 (M+H); 402 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 378 (M-H).

25 ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,47 (1H, c); 7,30 (2H, d); 7,12 (2H, d); 3,67 (1H, m); 2,89 (2H, m); 2,51 (3H, c); 2,40 (3H, c); 2,13 (2H, m); 1,99 (2H, m); 1,77 (1H, m); 1,54 (1H, m); 0,8-1,1 (2H, m); 0,66 (3H, t, J=7,1 Гц).

35 Приклад 142 – одержання [2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,071 г; 0,202 ммоль) в діоксані (4 мл) і воді (1 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (1 мл; 1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,043 г (63 %) вказаної в заголовку сполуки як бежевий порошок.

ESI/XIAT(+): 338 (M+H); 360 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 336 (M-H).

45 ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,43 (1H, шс); 7,29 (2H, d); 7,09 (2H, d); 3,46 (2H, c); 2,90 (2H, m); 2,54 (3H, c); 2,40 (3H, c); 2,11 (2H, m); 1,95 (2H, m).

50 Приклад 143 – одержання [2-Метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату (0,061 г; 0,181 ммоль) в діоксані (4 мл) і воді (1 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (1 мл; 1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом 2,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,031 г (54 %) вказаної в заголовку сполуки як бежевий порошок.

60 ESI/XIAT(+): 324 (M+H).

ESI/XIAT(-): 322 (M-H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,44 (1H, шс); 7,49 (3H, м); 7,21 (2H, м); 3,47 (2H, с); 2,90 (2H, м); 2,55 (3H, с); 2,15 (2H, м); 1,91 (2H, м).

Приклад 144 – одержання 2-(2,3,6-Триметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)оцтової кислоти

До розчину метил 2-(2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (0,049 г; 0,144 ммоль) в діоксані (3,5 мл) і воді (0,9 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (0,9 мл; 0,90 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,017 г (37 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 326 (M+H).

ESI/XIAT(-): 324 (M-H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,33 (1H, шс); 7,29 (2H, д); 7,06 (2H, д); 3,37 (2H, с); 2,51 (3H, с); 2,40 (3H, с); 2,36 (3H, с); 1,43 (3H, с).

Приклад 145 – одержання (3-Етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)оцтової кислоти

До розчину метил 2-(3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (0,045 г; 0,127 ммоль) в діоксані (3 мл) і воді (0,8 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (0,8 мл; 0,80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,028 г (65 %) вказаної в заголовку сполуки як бежеву тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 340 (M+H); 362 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 338 (M-H).

Приклад 146 – одержання (2-Етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)оцтової кислоти

До розчину метил 2-(2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (0,077 г; 0,218 ммоль) в діоксані (5 мл) і воді (1,4 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (1,4 мл; 1,40 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,043 г (58 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 340 (M+H); 362 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 338 (M-H).

Приклад 147 – одержання (2,6-Диметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)оцтової кислоти

До розчину метил 2-(2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (0,080 г; 0,246 ммоль) в діоксані (4 мл) і воді (1,5 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (1,5 мл; 1,50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,037 г (48 %) вказаної в заголовку сполуки як бежеву тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 312 (M+H); 334 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 310 (M-H).

Приклад 148 – одержання 2-[2-Метил-4-феніл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентаноату (0,111 г; 0,292 ммоль) в діоксані (4 мл) і воді (1 мл) додавали 1N розчин оксиду літію (1,8 мл; 1,80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 3 г і знову додавали 1N розчин оксиду літію (0,9 мл; 0,90 ммоль). Після 2,5 г при 60 °C, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над

сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,051 г (48 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 366 (M+H); 388 (M+Na).

5 ESI/XIAT(-): 364 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,49 (1H, шс); 7,49 (3H, м); 7,26 (2H, м); 3,65 (1H, м); 2,89 (2H, м); 2,53 (3H, с); 2,13 (2H, м); 1,98 (2H, м); 1,75 (1H, м); 1,53 (1H, м); 0,8-1,1 (2H, м); 0,64 (3H, т, J=7,2 Гц).

Приклад 149 – одержання 2-(2,3,6-Триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанової кислоти

10 До розчину метил 2-(2,3,6-триметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату (0,074 г; 0,194 ммоль) в метанолі (4 мл) і етанолі (2 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (2 мл; 2,50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Знову додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (2 мл; 2,500 ммоль) і кип'ятили протягом 2 г. Додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (1 мл; 1,250 ммоль). Після 3 г кип'ятіння із зворотнім холодильником, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,037 г (52 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

20 ESI/XIAT(+): 368 (M+H).

ESI/XIAT(-): 366 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,42 (1H, с); 7,31 (2H, д); 7,12 (2H, д); 3,55 (1H, м); 2,50 (3H, с); 2,41 (3H, с); 2,35 (3H, с); 1,99 (1H, м); 1,50 (1H, м); 1,39 (3H, с); 1,08 (1H, м); 0,89 (1H, м); 0,67 (3H, т, J=7,2 Гц).

25 Приклад 150 – одержання 2-(3-Етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанової кислоти

До розчину метил 2-(3-етил-2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату (0,130 г; 0,329 ммоль) в метанолі (7 мл) і етанолі (3,5 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (9 мл; 11,25 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,068 г (54 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

35 ESI/XIAT(+): 382 (M+H); 404 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 380 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,42 (1H, шс); 7,31 (2H, м); 7,16 (2H, м); 3,49 (1H, м); 2,50 (3H, с); 2,41 (3H, с); 2,38 (3H, с); 2,00 (1H, м); 1,86 (2H, к); 1,48 (1H, м); 1,10 (1H, м); 0,90 (1H, м); 0,58-0,69 (6H, м).

40 Приклад 151 – одержання 2-(2,6-Диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанової кислоти

До розчину метил 2-(2,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату (0,135 г; 0,367 ммоль) в метанолі (8 мл) і етанолі (4 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (10,5 мл; 13,125 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,107 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

50 ESI/XIAT(+): 354 (M+H).

ESI/XIAT(-): 352 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,56 (1H, шс); 7,35 (2H, м); 7,19 (2H, м); 6,42 (1H, с); 3,75 (1H, м); 2,50 (3H, с); 2,47 (3H, с); 2,40 (3H, с); 1,98 (1H, м); 1,53 (1H, м); 0,92 (2H, м); 0,62 (3H, т, J=7,3 Гц).

55 Приклад 152 – одержання 2-(2-Етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанової кислоти

До розчину метил 2-(2-етил-3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату (0,119 г; 0,301 ммоль) в метанолі (6,4 мл) і етанолі (3,2 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (8,2 мл; 10,25 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом.

Органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,059 г (51 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 382 (M+H); 404 (M+Na).

5 ESI/XIAT(-): 380 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,42 (1H, шс); 7,31 (2H, м); 7,14 (2H, м); 3,55 (1H, м); 2,78 (2H, κ); 2,50 (3H, с); 2,40 (3H, с); 2,00 (1H, м); 1,49 (1H, м); 1,41 (3H, с); 1,17 (3H, т, J=7,4 Гц); 1,08 (1H, м); 0,91 (1H, м); 0,67 (3H, т, J=7,2 Гц).

10 Приклад 153 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,049 г; 0,118 ммоль) в метанолі (2,5 мл) і етанолі (2,6 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (3,3 мл; 4,125 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,029 г (61 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

20 ESI/XIAT(+): 400 (M+H).

ESI/XIAT(-): 398 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,55 (1H, шс); 7,57 (2H, м); 7,27 (2H, т); 3,34 (1H, м); 2,90 (2H, м); 2,51 (3H, с); 2,16 (2H, м); 1,99 (2H, м); 1,81 (1H, м); 1,52 (1H, м); 0,8-1,1 (2H, м); 0,64 (3H, т, J=7,2 Гц).

25 Приклад 154 – одержання 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,100 г; 0,245 ммоль) в метанолі (5 мл) і етанолі (2,5 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (6,6 мл; 8,250 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,054 г (56 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H).

35 ESI/XIAT(-): 392 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,43 (1H, шс); 7,28 (2H, м); 7,13 (2H, м); 3,54 (1H, м); 2,76 (2H, м); 2,50 (3H, с); 2,40 (3H, с); 1,99 (1H, м); 1,68 (4H, м); 1,47 (3H, м); 1,06 (1H, м); 0,90 (1H, м); 0,66 (3H, т, J=7,1 Гц).

40 Приклад 155 – одержання (2S)-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти і ПРИКЛАД 156 – ОДЕРЖАННЯ (2R)-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

Стадія 1:

До суміші [2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти (0,700 г; 1,78 ммоль), диметиламінопіридину (0,112 г; 0,917 ммоль), дициклогексилкарбодііміду (0,406 г; 1,968 ммоль) і 10-камфорсульфонової кислоти (0,042 г; 0,181 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали L-ментол (0,698 г; 4,467 ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 90 г. Суспензію фільтрували і фільтрат промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і розсолем. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 80 %) в гептані, з наступним другим очищенням на силікагелі, використовуючи градієнт дихлорметану (20 – 100 %) в гептані давало дві чисті фракції А (0,115 г, 12 %), В (0,140 г, 15 %) і суміш А і В (0,407 г, 43 %).

Стадія 2А:

55 До розчину фракції А (0,054 г; 0,102 ммоль) в оцтовій кислоті (0,880 мл) в закритій пробірці додавали сірчану кислоту (0,054 мл; 1,01 ммоль) і суміш нагрівали до 130 °C протягом 3г 15 хв. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і виливали на лід. Продукт екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (0-20 %) в дихлорметані

давало коричневе масло, яке додатково очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,024 г (60 %) (2S)-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти як білу тверду речовину (еє: 96 %). Енантімерний надлишок (еє) визначали використовуючи спосіб ВЕРХ 4.

5 ESI/XIAT (+): 394 (M+H).

Стадія 2B:

До розчину фракції В (0,050 г; 0,094 ммоль) в оцтовій кислоті (1 мл) в закритій пробірці додавали сірчану кислоту (0,050 мл; 0,938 ммоль) і суміш нагрівали до 130 °С протягом 3г 15 хв. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і виливали на лід. Продукт екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (0-20 %) в дихлорметані давало коричневе масло, яке повільно тверділо. Продукт розчиняли в мінімальній кількості ацетонітрилу і додавали воду для осадження продукту. Розчин витримували при 4 °С протягом 15 3 днів. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,037 г (100 %) (2R)-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанову кислоту як білу тверду речовину. (еє: 92 %). Енантімерний надлишок (еє) визначали використовуючи спосіб ВЕРХ 4.

ESI/XIAT (+): 394 (M+H).

20 Приклад 157 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,087 г; 0,194 ммоль) в метанолі (4 мл) і етанолі (2 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (5,2 мл; 6,500 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,039 г (46 %) вказаної в заголовку 30 сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 434 (M+H).

ESI/XIAT(-): 432 (M-H).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,61 (1H, шс); 7,89 (2H, м); 7,48 (2H, м); 3,55 (1H, м); 2,90 (2H, м); 2,55 (3H, с); 2,14 (2H, м); 1,96 (2H, м); 1,71 (1H, м); 1,54 (1H, м); 0,8-1,1 (2H, м); 0,65 (3H, т, J=7,2 Гц).

35 Приклад 158 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно [2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,081 г; 0,199 ммоль) в метанолі (4 мл) і етанолі (2 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (5,3 мл; 6,625 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,038 г (50 %) вказаної в заголовку 40 сполуки як білий порошок.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H).

ESI/XIAT(-): 392 (M-H).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,50 (1H, шс); 7,33 (2H, м); 7,15 (2H, м); 3,67 (1H, м); 2,88 (2H, м); 2,74 (4H, к); 2,51 (3H, с); 2,12 (2H, м); 1,99 (2H, м); 1,75 (1H, м); 1,54 (1H, м); 1,24 (3H, т, J=7,2 Гц); 0,8-1,1 (2H, м); 0,64 (3H, т, J=7,0 Гц).

50 Приклад 159 – одержання 2-(3,6-Диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанової кислоти

До розчину метил 2-(3,6-диметил-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату (0,087 г; 0,237 ммоль) в метанолі (5 мл) і етанолі (2,6 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (6,8 мл; 8,500 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,052 г (62 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину. 60

ESI/XIAT(+): 354 (M+H).

ESI/XIAT(-): 352 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,48 (1H, шс); 7,31 (3H, м); 7,15 (2H, t); 3,59 (1H, м); 2,51 (3H, с); 2,40 (3H, с); 2,02 (1H, м); 1,53 (4H, с); 1,07 (1H, м); 0,92 (1H, м); 0,68 (3H, т, J=7,3 Гц).

5 Приклад 160 – одержання 2-(6-Метил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)пентанової кислоти

До розчину метил 2-(6-метил-4-п-толілтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)пентаноату (0,051 г; 0,144 ммоль) в метанолі (3 мл) і етанолі (1,5 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (3,9 мл; 4,875 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,027 г (55 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 340 (M+H); 362 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 338 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,60 (1H, шс); 7,66 (1H, д, J=5,8 Гц); 7,37 (2H, м); 7,22 (2H, м); 6,71 (1H, д, J=5,8 Гц); 3,79 (1H, м); 2,50 (3H, с); 2,41 (3H, с); 1,99 (1H, м); 1,54 (1H, м); 0,94 (2H, м); 0,62 (3H, т, J=7,1 Гц).

20 Приклад 161 – одержання 2-[2-Метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентаноату (0,122 г; 0,302 ммоль) в метанолі (6,2 мл) і етанолі (3,1 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (8 мл; 10,00 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді, підкислювали 1N HCl (pH~2) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,031 г (26 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 390 (M+H); 412 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 388 (M-H).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,60 (1H, шс); 8,00 (1H, м); 7,48 (3H, м); 7,21 (3H, м); 6,41 (1H, м); 3,66 (1H, м); 2,59 (3H, с); 2,50 (3H, с); 2,04 (1H, м); 1,56 (1H, м); 1,54 (1H, м); 1,11 (1H, м); 0,95 (1H, м); 0,69 (3H, м).

35 Приклад 162 – одержання 3-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]дигідрофуран-2(3H)-ону

До розчину метил 2-[2-метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-4-О-метоксиметилетер-бутаноату (0,361 г; 0,82 ммоль) в метанолі (8,2 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,82 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (1-20 %) в дихлорметані (+ 0,5 % AcOH) одержуючи 0,031 г (10 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 380 (M+H); 402 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 378 (M-H).

Приклад 163 – одержання 2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-4-О-метокси-бутанової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-4-О-метокси-бутаноату (0,177 г; 0,43 ммоль) в метанолі (4,3 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,43 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (1-20 %) в дихлорметані (+ 0,5 % AcOH) одержуючи 0,032 г (19 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 396 (M+H).

ESI/XIAT(-): 394 (M-H).

Приклад 164 – одержання 2-[2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-циклопентилоцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-Метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-циклопентилацетату (0,077 г; 0,18 ммоль) в метанолі (1,8 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,18 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,029 г (40 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 406 (M+H).

Приклад 165 – одержання 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]акрилової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метоксипропаноату (0,307 г; 0,88 ммоль) в метанолі (8,8 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,88 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,175 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 350 (M+H).

ESI/XIAT(-): 348 (M-H).

Приклад 166 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метоксипропаної кислоти

До розчину метил 2-[2-Метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метоксипропаноату (0,124 г; 0,31 ммоль) в метанолі (3,1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,31 мл) і суміш нагрівали при 50 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш обережно підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,038 г (32 %) вказаної в заголовку сполуки як бежевий порошок.

ESI/XIAT(+): 382 (M+H).

ESI/XIAT(-): 380 (M-H).

Приклад 167 – одержання 2-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил 2-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,194 г; 0,42 ммоль) в метанолі (4,2 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,42 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і неочищену тверду речовину суспендували в етилацетаті і суміш підкислювали 1N HCl (pH~2). Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок Очищали препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат/гептан (1/1) + 0,5 % оцтова кислота як елюент одержуючи 0,072 г (39 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 442 (M+H).

Приклад 168 – одержання 2-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти і ПРИКЛАД 169 - ОДЕРЖАННЯ 2-[2-метил-7-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

Суміш 4-метилбензоїлацетонітрилу (0,114 г; 0,716 ммоль), 3-метилциклопентанону (0,077 мл; 0,717 ммоль), сірки (0,025 г; 1,10 ммоль) і морфоліну (0,063 мл; 0,723 ммоль) в етанолі (0,57 мл) нагрівали до 60 °С в закритій пробірці до зникнення сполуки. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0-25 %) в гептані, одержуючи 0,148 г (76 %) суміші (2-Аміно-5-метил-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-п-толіл)метанону і (2-Аміно-6-метил-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-іл)(4-п-толіл)метанону як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 272 (M+H).

ESI/XIAT(-): 270 (M-H).

До розчину попередньої суміші (0,148 г; 0,545 ммоль) і метиллевунілату (0,070 мл; 0,565 ммоль) в ДМФА (2,7 мл) поміщеного в міцну пробірку повільно додавали хлортриметилсилан (0,280 мл; 2,19 ммоль). Пробірку закривали і нагрівали до 100 °С протягом 18 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0-40 %) в гептані, одержуючи 0,1 г суміші метил тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]ацетат (50 %).

ESI/XIAT(+): 366 (M+H).

ESI/XIAT(-): 364 (M-H).

До розчину попередньої суміші (0,100 г; 0,274 ммоль) в сухому ДМФА (1 мл) охолодженому до -10 °С повільно додавали 1N розчин LHMDs в ТГФ (0,035 мл; 0,035 ммоль). Потім додавали 1-йодпропан (0,045 мл; 0,462 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 г. Реакцію гасили додаючи насичений розчин хлориду амонію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок використовували без додаткового очищення.

ESI/XIAT(+): 408 (M+H); 430 (M+Na).

ESI/XIAT(-): 406 (M-H).

До розчину згаданої вище неочищеної суміші (0,105 г; 0,258 ммоль) в суміші метанол-вода (5 мл/0,25 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,25 мл) і суміш нагрівали при 65 °С протягом 12 г. Після охолодження, реакційну суміш обережно підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок Очищали препаративною ВЕРХ одержуючи 0,015 г (15 %) 2-[2-метил-6-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти (ПРИКЛАД 27) і 0,020 г (20 %) 2-[2-метил-7-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H).

ESI/XIAT(-): 392 (M-H).

2-[2-метил-6-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,22 (3H, м); 7,06 (1H, м); 3,88 (1H, t); 3,08 (1H, м); 2,74-2,63 (1H, м); 2,63 (3H, c); 2,56-2,40 (1H, м); 2,44 (3H, c); 2,21-1,96 (2H, м); 1,78-1,47 (2H, м); 1,37-1,18 (1H, м); 1,14-0,94 (4H, м); 0,76 (3H, м).

2-[2-метил-7-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,22 (3H, м); 7,06 (1H, м); 3,88 (1H, м); 3,32 (1H, м); 2,64 (3H, c); 2,42 (3H, c); 2,43-2,36 (1H, м); 2,12-2,06 (2H, м); 1,97-1,79 (1H, м); 1,74-1,63 (2H, м); 1,26 (3H, м); 1,14-0,96 (2H, м); 0,76 (3H, м).

Приклад 170 – одержання 2-[2-Метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину Метил [2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентаноату (0,335 г, 0,907 ммоль) в метанолі (9 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,9 мл) і суміш нагрівали до 100 °С протягом 18 г в закритій пробірці. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,219 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 356 (M+H).

ESI/XIAT(-): 354 (M-H).

Приклад 171 – одержання 2-[2-Метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентаноату (0,249 г, 0,646 ммоль) в метанолі (6,5 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,65 мл) і суміш нагрівали до 100 °С протягом 18 г в закритій пробірці. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску.

Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,174 г (72 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

5 ECI/XIAT(+): 372 (M+H).

ECI/XIAT(-): 370 (M-H).

Приклад 172 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

10 До розчину Метил [2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,100 г, 0,244 ммоль) в метанолі (2,5 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,25 мл) і суміш нагрівали до 100 °С протягом 18 г в закритій пробірці. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/гептан одержуючи 0,067 г (92 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 396 (M+H).

ECI/XIAT(-): 394 (M-H).

20 Приклад 173 – одержання 2-[2-Метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

25 До розчину Метил [2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,035 г, 0,097 ммоль) в етанолі (1,0 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,10 мл) і суміш нагрівали в закритій пробірці при 100 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш підкислювали 1N HCl (pH~2) і частково концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату одержуючи 0,015 г (44 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 346 (M+H).

30 ECI/XIAT(-): 300 (M-CO₂H); 344 (M-H).

Приклад 174 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентанової кислоти

35 До розчину метил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентаноату (0,089 г; 0,21 ммоль) в метанолі (2,1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,21 мл) і суміш нагрівали до 70 °С протягом 4 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і неочищену тверду речовину суспендували в етилацетаті і суміш підкислювали 1N HCl (pH~2). Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок Очищали препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол (98/2) + 0,5 % оцтова кислота як елюент одержуючи 0,029 г (35 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 396 (M+H).

Приклад 175 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-фенілпропанової кислоти

45 До розчину метил 2-[2-Метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-фенілпропаноату (0,159 г; 0,36 ммоль) в метанолі (3,6 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,36 мл) і суміш нагрівали до 70 °С протягом 4 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і неочищену тверду речовину суспендували в етилацетаті і суміш підкислювали 1N HCl (pH~2). Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок Очищали препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш етилацетат/гептан (1/1) + 0,5 % оцтова кислота як елюент одержуючи 0,056 г (38 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 428 (M+H).

55 Приклад 176 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно [2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

60 До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,434 г; 1,03 ммоль) в метанолі (10 мл) і воді (1 мл), додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали

HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,38 г (90 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

5 ECl/XIAT(+): 408 (M+H).

Приклад 177 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-метилпентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-метил-4-метилпентаноату (0,114 г; 0,27 ммоль) в метанолі (2,7 мл) і воді (0,27 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,27 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,083 г (76 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

15 ECl/XIAT(+): 408 (M+H).

Приклад 178 – одержання 2-[2-Метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,244 г; 0,57 ммоль) в метанолі (5,7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,14 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,222 г (94 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

25 ECl/XIAT(+): 414 (M+H).

Приклад 179 – одержання 2-[2-Метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5Н-циклогепта[4,5]тієно [2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,281 г; 0,65 ммоль) в метанолі (6,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,3 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,220 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

35 ECl/XIAT(+): 414 (M+H).

Приклад 180 – одержання 2-[2-Метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,172 г; 0,37 ммоль) в метанолі (3,7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,74 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,121 г (73 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

45 ECl/XIAT(+): 449 (M+H).

Приклад 181 – одержання 2-[2-Метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,233 г; 0,5 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,125 г (56 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

60 ECl/XIAT(+): 448 (M+H).

Приклад 182 – одержання 2-[2-Метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [[2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,281 г; 0,65 ммоль) в метанолі (6,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,3 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,129 г (52 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H).

Приклад 183 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,290 г; 0,7 ммоль) в метанолі (7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,4 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,276 г (99 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H).

Приклад 184 – одержання 2-[2-(6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентанової кислоти

До розчину метил 2-(6-метил-3-феніл-4-п-толілтієно[2,3-b]піридин-5-іл)пентаноату (0,27 г; 0,638 ммоль) в метанолі (6,3 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,3 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,052 г (20 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 416 (M+H);

ESI/XIAT(-): 414 (M-H), 370 (M-H-CO₂);

Приклад 185 – одержання 2-[2-Метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(3-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,244 г; 0,577 ммоль) в метанолі (5,8 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,15 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,160 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 410 (M+H);

ESI/XIAT(-): 408 (M-H), 364 (M-H-CO₂);

Приклад 186 – одержання 2-[2-Метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,226 г; 0,499 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,078 г (36 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 440 (M+H);

ESI/XIAT(-): 438 (M-H);

Приклад 187 – одержання 2-[2-Метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,300 г; 0,686 ммоль) в метанолі (6,9 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,4 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,168 г (58 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 424 (M+H);

ESI/XIAT(-): 422 (M-H);

Приклад 188 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-6,6,6-трифторгексанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторгексаноату (0,172 г; 0,362 ммоль) в метанолі (3,6 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,72 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,134 г (81 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 462 (M+H);

ESI/XIAT(-): 460 (M-H);

Приклад 189 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,196 г; 0,459 ммоль) в метанолі (4,6 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,95 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,150 г (76 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 414 (M+H).

ESI/XIAT(-): 412 (M-H).

Приклад 190 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,197 г; 0,468 ммоль) в метанолі (4,6 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,95 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 0,092 г (48 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 409 (M+H).

ESI/XIAT(-): 407 (M-H).

Приклад 191 – одержання 2-[2-Метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,058 г; 0,147 ммоль) в метанолі (1,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,29 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсолон, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 0,023 г (42 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 381 (M+H).

Приклад 192 – одержання 2-[2-Метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,271 г; 0,568 ммоль) в метанолі (5,7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,1 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну

суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,010 г (4 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(-): 462 (M-H).

Приклад 193 – одержання 2-[2-Метил-4-(2-метил-1-пропіл-1H-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(2-метил-1H-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,129 г; 0,264 ммоль) в метанолі (2,6 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,52 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ використовуючи суміш етилацетат/гептан (1:1) + 0,5 % АсОН одержуючи 0,006 г (5 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 475 (M+H).

ECI/XIAT(-): 473 (M-H).

Приклад 194 – одержання 2-[2-Метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,266 г; 0,647 ммоль) в метанолі (6,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,3 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,005 г (2 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 398 (M+H).

ECI/XIAT(-): 396 (M-H).

Приклад 195 – одержання 2-[2-Метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,302 г; 0,697 ммоль) в метанолі (7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (1,4 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,093 г (32 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 420 (M+H).

Приклад 196 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-фенілбутанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-фенілбутаноату (0,128 г; 0,272 ммоль) в метанолі (2,7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,54 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ використовуючи суміш етилацетат/гептан (1:1) + 0,5 % АсОН одержуючи 0,003 г (2 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 456 (M+H).

ECI/XIAT(-): 454 (M-H).

Приклад 197 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилбутанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилбутаноату (0,109 г; 0,267 ммоль) в метанолі (2,7 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,53 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали HCl (1N) до pH 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ використовуючи суміш

етилацетат/гептан (1:1) + 0,5 % АсОН одержуючи 0,0013 г (12 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ЕСІ/ХІАТ(+): 394 (М+Н).

ЕСІ/ХІАТ(-): 392 (М-Н); 348 (М-Н-СО₂).

5 Приклад 198 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилпентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилпентаноату (0,108 г; 0,256 ммоль) в метанолі (2,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,5 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали НСІ (1N) до рН 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ використовуючи суміш етилацетат/гептан (1:1) + 0,5 % АсОН одержуючи 0,038 г (36 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

15 ЕСІ/ХІАТ(+): 408 (М+Н).

ЕСІ/ХІАТ(-): 406 (М-Н).

Приклад 199 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентанової кислоти

20 До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентаноату (0,061 г; 0,132 ммоль) в метанолі (1,3 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,26 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали НСІ (1N) до рН 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ використовуючи суміш етилацетат/гептан (1:1) + 0,5 % АсОН одержуючи 0,0024 г (9 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

25 ЕСІ/ХІАТ(+): 448 (М+Н).

ЕСІ/ХІАТ(-): 446 (М-Н).

30 Приклад 200 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-пент-4-инової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пент-4-ин-оату (0,146 г; 0,362 ммоль) в метанолі (3,6 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,72 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали НСІ (1N) до рН 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,0023 г (2 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ЕСІ/ХІАТ(+): 390 (М+Н).

ЕСІ/ХІАТ(-): 388 (М-Н).

40 Приклад 201 – одержання 2-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,108 г; 0,25 ммоль) в метанолі (2,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 N (0,5 мл) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш підкислювали НСІ (1N) до рН 1. Органічний шар промивали розсоллом, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,077 г (76 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

50 ЕСІ/ХІАТ(+): 424 (М+Н).

ЕСІ/ХІАТ(-): 422 (М-Н).

Приклад 202 – одержання 2-[2-Метил-4-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату амонієвої солі і 2-[2-метил-4-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

55 До розчину триброміду бору (1M в дихлорметані) (0,75 мл; 0,75 ммоль) в сухому дихлорметані (0,25 мл) при -30 °С в атмосфері азоту повільно додавали розчин метил [2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату (0,108 г; 0,25 ммоль) в сухому дихлорметані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С під азотом до завершення. Реакцію потім гасили додаючи метанол і реакційну суміш промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали і водну фазу екстрагували

етилацетатом. Органічні розчини збирали і підкислювали HCl (1N) до pH 2. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 3) одержуючи 0,008 г (8 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

5 ECI/XIAT(+): 410 (M+H).

ECI/XIAT(-): 408 (M-H).

2-[2-метил-4-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанову кислоту одержували з 2-[2-метил-4-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату амонієвої солі простою екстракцією етилацетатом і HCl (1N). Органічний шар потім сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали до суха одержуючи бажану сполуку (кількісно) як сухий порошок.

ECI/XIAT(+): 410 (M+H).

ECI/XIAT(-): 408 (M-H).

Приклад 203 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентанової кислоти

До розчину метил [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентаноату (0,039 г; 0,089 ммоль) в метанолі (2,7 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (2,68 ммоль; 2,15 мл) і реакційну суміш нагрівали до 60 °C 18 г. Додавали великий надлишок 5 % розчину гідроксиду натрію (1 мл) і етанолу (1 мл) і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 12 годин. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді. Суміш підкислювали HCl (1N) до pH 2 і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Білі тверді речовини кристалізували в суміші етилацетат-гептан одержуючи 0,025 г (67 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 422 (M+H).

ECI/XIAT(-): 420 (M-H).

Приклад 204 – одержання 2-[7-Бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентанової кислоти

До суспензії етил [7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату (0,514 г; 1 ммоль) в суміші метанол-етанол (2:1) (15 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (15 ммоль; 12 мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 г. Після охолодження, органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і основний розчин, що залишився, підкислювали HCl (1N) до pH 2 і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 2) одержуючи 0,027 г (5,5 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 487 (M+H).

Приклад 205 – одержання 2-[2,7-Диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентанової кислоти

До суспензії етил [2,7-диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату (0,438 г; 1 ммоль) в суміші метанол-етанол (2:1) (15 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (15 ммоль; 12 мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 г. Після охолодження, органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і основний розчин, що залишився, підкислювали HCl (1N) до pH 2 і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 2) одержуючи 0,024 г (5,8 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ECI/XIAT(+): 411 (M+H).

Приклад 206 – одержання 2-[2-Метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропанової кислоти

До суспензії етил 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропаноату (0,035 г; 0,080 ммоль) в суміші метанол-етанол (2:1) (2,4 мл) додавали 5 % розчин гідроксиду натрію (1,94 мл; 2,42 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 6 г. Органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і основний розчин, що залишився, підкислювали HCl (1N) до pH 2. Білий осад фільтрували і сушили одержуючи 0,025 г (76 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 406 (M+H).

Приклад 207 - одержання N-ціано-2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанаміду

Суміш 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти (0,101 г; 0,257 ммоль) в тіонілхлориді (1 мл) і 1 краплі ДМФА нагрівали при 65 °С протягом 1 г. Леткі речовини упарювали і залишок розчиняли в дихлорметані (2 мл). Додавали діізопропілетиламін (0,200 мл; 1,15 ммоль) і ціанамід (0,0275 г; 0,654 ммоль) і розчин

5 перемішували протягом 20 г. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали HCl (1N) і розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (0 – 7 %) в дихлорметані давало 0,104 г (46 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

10 ESI/XIAT (+): 418 (M+H).

ESI/XIAT (-): 416 (M-H).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (м.ч.) δ: 10,9 (шс, 1H, NH); 7,30 (м, 3H, H_{аром.}); 7,08 (м, 1H, H_{аром.}); 3,78 (м, 1H, CH); 2,63 (с, 3H, CH₃); 2,63 (с, 3H, CH₃); 1,8-0,7 (м, 12H, Hциклогексил + 2xCH₂); 0,81 (т, 3H, CH₃).

15 Приклад 208 - одержання 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанаміду

Суміш 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанової кислоти (0,106 г; 0,269 ммоль) в тіонілхлориді (1,5 мл) нагрівали при 65 °С протягом 1 г. Леткі речовини упарювали і залишок розчиняли в дихлорметані (1 мл) і охолоджували до 0 °С.

20 Додавали 0,5 М розчин амонію в ТГФ (3 мл; 1,50 ммоль) і розчин перемішували протягом 1 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і до залишку додавали етилацетат і HCl (1N). Обидві фази розділяли і органічний шар промивали розчином гідрокарбонату натрію (1N) і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (0 – 5 %) в дихлорметані давало 0,084 г (79 %) вказаної в заголовку сполуки як блідо-жовте масло.

25 ESI/XIAT (+): 393 (M+H).

ESI/XIAT (-): 391 (M-H).

Приклад 209 - одержання проміжного Етил 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбоксилату

30 До розчину етилціаноацетату (42,68 мл; 400 ммоль) в сухому етанолі (400 мл) додавали циклогексанон (62,18 мл; 600 ммоль), морфолін (52,8 мл; 600 ммоль) і сірку (19,24 г; 600 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г і одержану суспензію фільтрували, промивали малим об'ємом холодного етанолу і сушили одержуючи 66 г (73 %) вказаної в заголовку сполуки як білий порошок.

35 ESI/XIAT(+): 226 (M+H).

Приклад 210 - одержання проміжного Етил(4-гідрокси-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)карбоксилату

До розчину етил 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбоксилату (33,8 г; 150 ммоль) і етил-3-етоксибут-2-еноату (25 г; 157,5 ммоль) в ксилені (600 мл) додавали каталітичну кількість моногідрату *p*-толуолсульфонової кислоти. Одержану реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником (температура бані 165 °С) спорядженим насадкою Діна-Старка і холодильником для збирання етанолу. Через 18 г, розчин охолоджували до кімнатної температури, переносили до крапельної воронки і потім додавали краплями до перемішуваного розчину етоксиду натрію (21 % в етанолі, 59 мл; 157,5 ммоль) в етанолі (350 мл). Одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 г і, після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску одержуючи чорне масло. Цей матеріал суспендували у воді (150 мл) і промивали діетиловим етером (2 × 150 мл). Водну фазу відокремлювали, охолоджували до 0 °С і повільно підкислювали до pH 4 1N HCl із швидким перемішуванням. Одержаний осад фільтрували, промивали розведеним розчином хлорводневої кислоти і сушили одержуючи 25,5 г (58 %) вказаної в заголовку сполуки як чорну тверду речовину.

50 ESI/XIAT(+): 292 (M+H).

ESI/XIAT(-): 290 (M-H).

Приклад 211 - одержання проміжного Етил (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)карбоксилату

55 Етил (4-гідрокси-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)карбоксилат (2,45 г; 8,41 ммоль) суспендували в оксихлориді фосфору (15,7 мл; 168,17 ммоль) і суміш нагрівали до 100 °С протягом 40 хв. Після охолодження, надлишок оксихлориду фосфору видаляли при пониженому тиску, залишок розводили в етилацетаті і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, розсоллом і водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі,

60

використовуючи градієнт етилацетату (0 – 40 %) в дихлорметані давало 1,79 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як темне масло.

ECI/XIAT(+): 310-312 (M+H).

Приклад 212 - одержання проміжного (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)метанола

До розчину етил(4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбоксилату (1,79 г; 5,78 ммоль) в сухому дихлорметані (18 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додавали 1М розчин діізобутилалюміній гідриду в дихлорметані (13,3 мл; 13,29 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 1,5 г і ще 1 г при 0 °C. Реакційну суміш гасили додаючи обережно 1N HCl (17 мл) і одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 1 г. Фази розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні розчини об'єднували і промивали розчином солі Рошеле і розсолон, сушили над сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску одержуючи 1,2 г (77 %) вказаної в заголовку сполуки як оранжеву тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 268-270 (M+H).

Приклад 213 - одержання проміжного (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбальдегіду

До холодного (10 °C) розчину (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)метанола (2,14 г; 8 ммоль) в сухому диметилсульфоксиді (15 мл) в атмосфері азоту додавали триетиламін (3,37 мл; 24 ммоль) після чого комплекс $\text{Ru} \cdot \text{SO}_3$ (3,20 г; 20 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і потім виливали у воду (60 мл). Суміш фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи 1,95 г (92 %) вказаної в заголовку сполуки як бежеву тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 266-268 (M+H).

Приклад 214 - одержання проміжного 2-(4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)-2-(триметилсилілокси)ацетонітрилу

До холодної (0 °C) суміші (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбальдегіду (1,95 г; 7,3 ммоль) в дихлорметані (40 мл) додавали йодид цинку (1,17 г; 3,67 ммоль) після чого триметилсилілціанід (2,94 мл; 22,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г, розводили дихлорметаном (40 мл) і гасили водою (30 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні розчини промивали водою і розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2,5 г (93 %) вказаної в заголовку сполуки як коричневе масло.

ECI/XIAT(+): 365-367 (M+H).

Приклад 215 - одержання проміжного Метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-гідроксиацетату

До охолодженого (0 °C), перемішувального розчину метанола (85 мл) в атмосфері аргону додавали краплями ацетилхлорид (12,1 мл; 170 ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури і негайно використовували для розчинення 2-(4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)-2-триметилсилілокси)ацетонітрилу (6,02 г; 16,4 ммоль). Одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником 24 г. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску, залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-80 %) в гептані давало 3,2 г (59,5 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-коричневу тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 326 (M+H).

Приклад 217 - одержання проміжного Метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

До розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-гідроксиацетату (0,100 г, 0,307 ммоль) в трет-бутилацетаті (1,5 мл; 11,23 ммоль) в атмосфері азоту додавали перхлорну кислоту 70 % (0,029 мл; 0,338 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і гасили додаючи насичений розчин бікарбонату натрію. Суміш розводили дихлорметаном і фази розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані давало 0,069 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 382 (M+H).

Приклад 218 - одержання проміжного Метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксиацетату

До холодного розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-гідроксиацетату (0,100 г; 0,307 ммоль) в сухому ДМФА (1,5 мл) при -15 °С в атмосфері азоту додавали LHMDs (1M в ТГФ) (0,338 мл; 0,338 ммоль) краплями і суміш перемішували при -15 °С протягом 15 хв. Потім додавали йодетан (0,049 мл; 0,614 ммоль) і суміш залишали нагріватись до кімнатної температури. Через 72 г, реакцію гасили додаючи насичений розчин хлориду амонію, екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні розчини промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 40 %) в гептані, одержуючи 0,040 г (37 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 354 (M+H).

Приклад 219 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

До розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,069 г; 0,181 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (1 мл) додавали карбонат калію (0,100 г; 0,723 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,010 г; 0,009 ммоль) і 4-толілборну кислоту (0,049 г; 0,361 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °С в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,043 г (44 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 438 (M+H).

Приклад 220 - одержання Метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксиацетату

До розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксиацетату (0,040 г; 0,113 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (0,48 мл) додавали карбонат калію (0,062 г; 0,452 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,0065 г; 0,0056 ммоль) і 4-толілборну кислоту (0,031 г; 0,226 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °С в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 0,025 г (54 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 410 (M+H).

Приклад 221 - одержання 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,043 г; 0,098 ммоль) в метанолі (1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,100 мл; 1 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Неочищений продукт суспендували в суміші ацетонітрилу і метанолу, фільтрували, промивали ацетонітрилом і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,012 г (28 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 424 (M+H).

ESI/XIAT(-): 422 (M-H).

Приклад 222 - одержання 2-[2-Метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксiaoцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-етоксиацетату (0,025 г; 0,061 ммоль) в метанолі (0,75 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,075 мл; 0,750 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 6N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,013 г (52 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 396 (M+H).

ESI/XIAT(-): 395 (M-H).

Приклад 223 - одержання Метил 2-[2-Метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

До розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,100 г; 0,262 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (1 мл) додавали карбонат калію (0,145 г; 1,047 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,015 г; 0,0013 ммоль) і 3-піридинілборну кислоту (0,064 г; 0,524 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °C в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсолем. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2-20 %) в гептані, одержуючи 0,052 г (47 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 425 (M+H).

Приклад 224 - одержання 2-[2-Метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,052 г; 0,122 ммоль) в метанолі (1,5 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,150 мл; 1,5 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,032 г (61 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 409 (M+H).

Приклад 225 - одержання 2-[2-Метил-4-*p*-толil-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентаннітрилу

Триетиламін (0,100 мл; 0,712 ммоль) додавали до розчину 2-(2,3-тетраметиле-6-метил-4-*p*-толilтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)пентанаміду (0,080 г; 0,204 ммоль) в сухому дихлорметані (8 мл). Розчин охолоджували до 0 °C і краплями до холодного розчину додавали трифтороцтовий ангідрид (0,050 мл; 0,359 ммоль). Розчин залишали нагріватись до кімнатної температури 3 г. Реакційну суміш промивали розчином HCl (1N), розчином гідрокарбонату натрію (1N) і розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали до суха. Неочищений матеріал використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Приклад 226 - одержання 2-Метил-4-(*p*-толil)-3-[1-(1H-тетразол-5-іл)бутил]-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридину

До розчину 2-(2,3-тетраметиле-6-метил-4-*p*-толilтієно[2,3-*b*]піридин-5-іл)пентаннітрилу (0,076 г; 0,203 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали азид натрію (0,042 г; 0,646 ммоль) і хлорид амонію (0,046 г; 0,860 ммоль) і суміш нагрівали при 110 °C протягом 6 днів. Реакційну суміш виливали на лід-вода (20 мл), підкислювали 1N HCl (5 мл) і екстрагували етилацетатом (2 × 15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали до суха. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,035 г (41 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT (+): 418 (M+H).

ESI/XIAT (-): 416 5M-H).

Приклад 227 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

До розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,100 г; 0,262 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (1 мл) додавали карбонат калію (0,109 г; 0,786 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,015 г; 0,013 ммоль) і 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,109 г; 0,524 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °C в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсолем. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-80 %) в гептані, одержуючи 0,065 г (58 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 428 (M+H).

Приклад 228 - одержання 2-[2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,120 г; 0,281 ммоль) в метанолі (3,5 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,350 мл; 3,5 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Неочищений продукт суспендували в суміші ацетонітрилу і метанолу,

фільтрували, промивали ацетонітрилом і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,034 г (29 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 411 (M+H).

ESI/XIAT(-): 409 (M-H).

5 Приклад 229 – одержання 3-(1-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]бутил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-ону

Розчин 2-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаннітрилу (0,082 г; 0,219 ммоль) в метанолі (1 мл) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,023 г; 0,331 ммоль) і бікарбонатом натрію (0,026 мг; 0,310 ммоль) і суміш нагрівали при 65 °С протягом 18 г. Леткі речовини упарювали і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений N'-гідрокси-2-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанімідамід, який змішували з карбодіімідазолом (0,050 г; 0,308 ммоль) в діоксані (2 мл) і нагрівали до 100 °С протягом 45 хв. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,023 г (25 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT (+): 434 (M+H).

20 ESI/XIAT (-): 432 (M-H).

Приклад 230 – одержання Етил [2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату

До розчину (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-3-іл)(п-толіл)метанону (0,542 г; 2 ммоль) і етил 4-оксогексаноату (0,348 г; 2,2 ммоль) в сухому ДМФА (8 мл) в атмосфері азоту краплями додавали хлортриметилсилан (1,02 мл; 8 ммоль). Суміш перемішували в закритій пробірці і нагрівали до 100 °С протягом 24 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу послідовно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на колонці з силікагелем використовуючи градієнт етилацетату (1-30 %) в гептані, одержуючи 0,508 г (64 %) вказаної в заголовку сполуки як жовте масло.

ESI/XIAT(+): 394 (M+H).

Приклад 231 – одержання Етил 2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату

35 До розчину етил [2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетату (0,491 г; 1,25 ммоль) в сухому ДМФА (5 мл) при -10 °С додавали 1N розчин LHMDs в ТГФ (1,38 мл; 1,38 ммоль) і 1-пропілйодид (0,183 мл; 1,88 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішування продовжували 3 г. Реакційну суміш гасили додаючи насичений розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі одержуючи 0,322 г (59 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 436 (M+H).

45 Приклад 232 – одержання 2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанової кислоти

До суспензії етил 2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату (0,322 г; 0,739 ммоль) в суміші метанол-етанол (2:1) (22,5 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 % (18 мл; 22,5 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 4 г. Органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і основний розчин, що залишився, підкислювали до рН 2 розчином хлорводневої кислоти 1N. Водний шар екстрагували етилацетатом, органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 0,203 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 408 (M+H).

55 Приклад 233 – одержання проміжного 5-[1-(2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл)метилепо]тіазолідин-2,4-діону

До розчину (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл)карбальдегіду (0,102 г; 0,318 ммоль) в етанолі (2 мл) додавали 1,3-тіазолін-2,4-діон (0,040 г; 0,342 ммоль) і піперидин (0,010 мл; 0,101 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 24 г. Після повільного охолодження, розчин виливали у воду, підкислювали 1N розчином

хлорводневої кислоти і екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 0,083 г (62 %) вказаної в заголовку сполуки, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

5 ECI/XIAT (+): 421 (M+H).

Приклад 234 – одержання 5-[1-(2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)бутил]тіазолідин-2,4-діону

До холодного (-15 °C) розчину йодиду міді (I) (0,200 г; 1,05 ммоль) в безводному діетиловому етері (5 мл) додавали 2M розчин н-пропілмагнійхлориду в діетиловому етері (1,0 мл; 2,0 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хв і краплями додавали розчин 5-[1-(2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)метилена]тіазолідин-2,4-діону (0,083 г; 0,197 ммоль) в суміші діетиловий етер-тетрагідрофуран (2/1, 3 мл) і перемішування продовжували протягом 2 г при -15 °C і 18 г при кімнатній температурі. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (50 мл) і розводили діетиловим етером (20 мл). Обидві фази розділяли, водний шар екстрагували діетиловим етером, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,008 г (9 %) вказаної в заголовку сполуки.

ECI/XIAT (+): 465 (M+H).

20 Приклад 235 - одержання проміжного Етил (4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбоксилату

До розчину етил (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбоксилату (10 г; 32,3 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) при кімнатній температурі повільно додавали 4N розчин хлорводневої кислоти в діоксані (56,5 мл; 226 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 1 г і потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли і ацетонітрилі (75 мл), додавали йодид натрію (38,7 г; 258 ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником 48 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску, залишок розчиняли в етилацетаті і послідовно промивали водою, розчином тіосульфату натрію, водою і розсоллом. Органічні розчини сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 10,83 г (71 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 402 (M+H).

Приклад 236 - одержання проміжного (4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)метанолу

35 До розчину етил (4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбоксилату (10,83 г; 27 ммоль) в сухому дихлорметані (90 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додавали 1M розчин діізобутилалюмінійгідриду в дихлорметані (59,4 мл; 59,4 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 1 г, залишали нагріватись до 0 °C і перемішували протягом ще 2 годин при 0 °C. Реакційну суміш гасили обережно додаючи розчин хлорводневої

40 кислоти 1N (17 мл) і одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 1 г. Фази розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні розчини об'єднували і промивали розчином солі Рошеле і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0 – 80 %) в гептані, одержуючи 3,4 г (35 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

45 ECI/XIAT(+): 360 (M+H).

Приклад 237 - одержання проміжного (4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбальдегіду

До холодного (10 °C) розчину (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)метанолу (3,04 г; 8,46 ммоль) в сухому диметилсульфоксиді (20 мл) в атмосфері азоту додавали триетиламін (3,57 мл; 25,4 ммоль) після чого комплекс Р_у.SO₃ (3,37 г; 21,16 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і потім виливали у воду (80 мл). Суміш фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як бежеву тверду речовину. Неочищений матеріал використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

55 ECI/XIAT(+):358 (M+H).

Приклад 238 - одержання проміжного 2-(4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)-2-(триметилсилілокси)ацетонітрилу

До холодної (0 °C) суміші (4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)карбальдегіду (3,02 г; 8,46 ммоль) в дихлорметані (42 мл) додавали йодид цинку (1,35 г; 4,23 ммоль) після чого триметилсилілціанід (2,27 мл; 16,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 1,5 г, розводили дихлорметаном (40 мл) і гасили водою (30 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні розчини промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневу тверду речовину. Неочищений матеріал

5 використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

ESI/XIAT(+): 457 (M+H).

Приклад 239 - одержання проміжного Метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-гідроксиацетату

10 До охолодженого (0 °C), перемішували розчину метанолу (42 мл) в атмосфері аргону додавали краплями сірчану кислоту (8 мл). Розчин нагрівали до кімнатної температури і негайно використовували для розчинення 2-(4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)-2-триметилсилілокси)ацетонітрилу (8,46 г; 3,86 ммоль). Одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником 24 г. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску, залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату

15 натрію. Фази розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-80 %) в гептані давало 2,1 г (49 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-коричневу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 418 (M+H).

20 Приклад 240 - одержання проміжного Метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату

25 До розчину метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-гідроксиацетату (2,1 г; 5,03 ммоль) в трет-бутилацетаті (15 мл; 112 ммоль) в атмосфері азоту додавали перхлорну кислоту 70 % (0,342 мл; 5,52 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів і гасили додаючи насичений розчин бікарбонату натрію. Суміш розводили дихлорметаном і фази розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-40 %) в гептані давало 0,776 г (32 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину.

30 ESI/XIAT(+): 474 (M+H).

Приклад 241 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату

35 До розчину метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату (0,050 г; 0,106 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (0,480 мл) додавали карбонат калію (0,044 г; 0,317 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,012 г; 0,010 ммоль) і 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (0,046 г; 0,211 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °C в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10-80 %) в гептані, одержуючи 0,025 г (54 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 439 (M+H).

Приклад 242 - одержання 2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату

45 До розчину метил 2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату (0,035 г; 0,080 ммоль) в метанолі (1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,100 мл; 1 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді. Суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Неочищений продукт суспендували в суміші ацетонітрилу і метанолу, фільтрували, промивали ацетонітрилом і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,007 г (20 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 425 (M+H).

55 Приклад 243 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату

60 До розчину метил 2-[4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксинацетату (0,100 г; 0,262 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (0,480 мл) додавали карбонат калію (0,109 г; 0,786 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,030 г; 0,026 ммоль) і 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо[d]тіазол (0,137 г; 0,524 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °C в мікрохвильовці. До реакційної суміші

додавали етилацетат і розчин промивали розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-80 %) в гептані, одержуючи 0,024 г (18 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

5 ECI/XIAT(+): 481 (M+H).

Приклад 244 - одержання 2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксioцтової кислоти

Метил 2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксioацетат (0,024 г; 0,050 ммоль), йодид літію (0,020 г; 0,150 ммоль) і піридин (0,300 мл) змішували в пробірці, промивали азотом і закривали. Після нагрівання при 125 °C протягом 48 г, розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді і підкислювали додаючи розчин хлорводневої кислоти 2N до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,008 г (34 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

15 ECI/XIAT(+): 467 (M+H).

Приклад 245 – одержання проміжної 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборної кислоти

Стадія 1:

Ацетон-1,3-дикарбонову кислоту (30 г; 205 ммоль) додавали порціями до оцтового ангідриду (55 мл; 582 ммоль) і суміш перемішували при 35 °C протягом 24 г. Реакційну суміш розводили толуолом (200 мл) і тримали при 4 °C протягом 3 г. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали толуолом і сушили при пониженому тиску одержуючи 18,91 г (54 %) 2,6-діоксо-3,6-дигідро-2H-піран-4-ілацетату як світло-коричневу тверду речовину.

ECI/XIAT(-): 169 (M-H).

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 6,35 (1H, c, CH); 3,69 (2H, c, CH₂); 2,30 (c, 3H, CH₃).

25 Стадія 2:

Суміш 1-бром-4-метокси-2-нітробензолу (10 г; 43,1 ммоль), етанолу (100 мл), оцтової кислоти (100 мл) і порошку заліза (9,63 г; 172 ммоль) нагрівали при 100 °C протягом 2 г. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (300 мл). Суспензію нейтралізували твердим карбонатом калію. Суміш фільтрували через шар целіту і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-бром-5-метоксианілін, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 7,27 (д, J=8,6 Гц, 1 H, H_{аром.}); 6,32 (д, J=2,7 Гц, 1 H, H_{аром.}); 6,22 (дд, J₁=8,7 Гц, J₂=2,8 Гц, 1 H, H_{аром.}); 4,07 (шс, 2 H, NH₂); 3,74 (с, 3 H, OCH₃).

35 Стадія 3:

2-бром-5-метоксианілін (6 г; 29,7 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (33,7 мл) і додавали 2,6-діоксо-3,6-дигідро-2H-піран-4-ілацетат (4,59 г; 27,0 ммоль). Реакцію перемішували при 35 °C на пісчаній бані 2 г. Реакцію гасили додаючи лід-вода (250 мл), утворений осад фільтрували, промивали водою і сушили над пентаоксидом фосфору при пониженому тиску одержуючи 8,98 г (71 %) 1-(2-бром-5-метоксифеніламіно)-1,5-діоксогекс-3-ен-3-ілацетату як сіру тверду речовину.

ECI/XIAT(+): 372-374 (M+H).

Стадія 4:

1-(2-бром-5-метоксифеніламіно)-1,5-діоксогекс-3-ен-3-ілацетат (8 г; 21,50 ммоль) додавали малими порціями до концентрованої сірчаної кислоти (30 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали лід і утворений осад фільтрували, промивали водою і сушили над пентаоксидом фосфору при пониженому тиску одержуючи 5,97 г (89 %) 2-(8-бром-5-метокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)оцтової кислоти як сіру тверду речовину.

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1 H, H_{аром.}); 6,77 (д, J=8,9 Гц, 1 H, H_{аром.}); 6,45 (с, 1 H, COCH); 3,88 (с, 2 H, CH₂); 3,80 (с, 3 H, OCH₃).

50 Стадія 5:

До добре перемішаного і охолодженого розчину 2-(8-бром-5-метокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)оцтової кислоти (5,5 г; 17,62 ммоль) в сухому ТГФ (90 мл) повільно додавали розчин борану (1M в ТГФ) (38,8 мл; 38,8 ммоль) в атмосфері азоту. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 24 г. Реакційну суміш обережно гасили розчином гідроксиду натрію 1N (40 мл), органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і водний шар, що залишився, екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2,7 г (51 %) 8-бром-4-(2-гідроксietил)-5-метоксихінолін-2(1H)-ону. як світло-коричневу тверду речовину.

ЯМР (^1H , DMSO-d_6) δ 9,87 (с, 1 H, NH); 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 6,79 (д, $J=8,9$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 6,34 (с, 1 H, COCH); 4,63 (т, $J=5,6$ Гц, 1 H, OH), 3,89 (с, 3 H, OCH_3); 3,64 (дт, $J_1=J_2 = 5,9$ Гц, 2 H, CH_2); 3,14 (т, $J=6,3$ Гц, 2 H, CH_2).

Стадія 6:

- 5 До перемішаного розчину 8-бром-4-(2-гідроксиетил)-5-метоксихінолін-2(1H)-ону (2,7 г; 9,06 ммоль) при -78°C краплями додавали розчин триброміду бору (1M в DCM) (55 мл; 55 ммоль). Через 1 г реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 20 г. Реакційну суміш змішували з льодом і водою, тверду речовину, що утворилась, відокремлювали фільтруванням і сушили над пентаоксидом фосфору при
- 10 пониженому тиску одержуючи 1,56 г (45 %) 8-бром-5-гідрокси-4-(2-гідроксиетил)хінолін-2(1H)-ону. Неочищену тверду речовину використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 7:

- 15 До перемішаного розчину 8-бром-5-гідрокси-4-(2-гідроксиетил)хінолін-2(1H)-он (0,560 г; 1,971 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) додавали трифенілфосфін (0,775 г; 2,96 ммоль) після чого краплями додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,582 мл; 2,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, концентрували при пониженому тиску і неочищений залишок повільно додавали до оксихлориду фосфору (2,5 мл; 26,7 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 1 г і потім охолоджували до кімнатної температури і потім видаляли леткі речовини при пониженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали розчином гідроксиду натрію 1N, водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш
- 20 хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 40 %) в гептані, одержуючи 0,220 г (39 %) 7-бром-5-хлор-2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хіноліну як білу тверду речовину.

- 25 ESI/XIAT(+): 284-286 (M+H).

Стадія 8:

- 30 До розчину 7-бром-5-хлор-2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хіноліну (0,220 г; 0,773 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (7,5 мл) додавали цинковий пил (0,253 г; 3,87 ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суспензію фільтрували, концентрували при пониженому тиску, розводили розчином гідроксиду натрію 1N і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 80 %) в гептані, одержуючи 0,047 г (24 %) 7-бром-2,3-

- 35 ESI/XIAT(+): 250-252 (M+H).

Стадія 9:

- 40 7-бром-2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін (0,170 г; 0,680 ммоль), біс(пінаколато)диборон (0,207 г; 0,816 ммоль), безводний ацетат калію (0,133 г; 1,36 ммоль) і біс(трициклогексилфосфін)паладій (0) (0,045 г; 0,068 ммоль) в безводному 1,4-діоксані (3,1 мл) змішували в пробірці, промивали аргоном і закривали. Після нагрівання при 95°C протягом 16 г, суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при пониженому тиску і зберігали при 3°C протягом 21 г. Коричневий залишок розчиняли в ацетонітрилі, фільтрували і темно-коричневий розчин концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною
- 45 ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,044 г (25 %) вказаної в заголовку сполуки як аморфну речовину.

Приклад 246 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

- 50 До розчину метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,065 г; 0,136 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (0,480 мл) додавали карбонат калію (0,057 г; 0,409 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,016 г; 0,014 ммоль) і 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборну кислоту (0,044 г; 0,205 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140°C в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі,
- 55 використовуючи градієнт етилацетату (5-80 %) в гептані, одержуючи 0,048 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 517 (M+H).

Приклад 247 - одержання 2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксикацетату (0,040 г; 0,077 ммоль) в метанолі (1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,100 мл; 1 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,005 г (12 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 503 (M+H).

Приклад 248 – одержання проміжного 2-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану

Стадія 1:

До розчину 2-фтор-5-метилфенолу (5 г; 39,6 ммоль) і алілброміду (5,48 мл; 63,4 ммоль) в ДМФА (200 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі малими порціями додавали гідрид натрію (60 % в олії) (3,33 г; 83 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г, потім розводили етилацетатом (500 мл) і промивали водою (3×500 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очікувану сполуку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Стадія 2:

2-(алілокси)-1-фтор-4-метилбензол (7 г; 42,1 ммоль) поміщали в мікрохвильову піч і опромінювали при 240 °C протягом 20 хв. Одержаний чорний залишок використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Стадія 3:

До холодного (0 °C) розчину 2-аліл-6-фтор-3-метилфенолу (1 г; 6,02 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (39 мл) краплями додавали розчин борану (1M в ТГФ, 12 мл; 12 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2,5 г. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °C і обережно обробляли розчином гідроксиду натрію 6 N (20 мл) після чого повільно додавали пероксид водню (12,3 мл; 120,3 ммоль). Одержану суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш розводили розчином хлорводневої кислоти 10 % (10 мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10 – 80 %) в гептані, одержуючи 0,864 г (78 %) очікуваної сполуки.

ESI/XIAT(+): 185 (M+H).

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 6,85 (1H, дд, J₁=8,1 Гц, J₂=10,9, H_{аром.}); 6,55 (1H, дд, J₁=5,2 Гц, J₂=8,1 Гц, H_{аром.}); 3,42 (2H, т, J=6,03 Гц, CH₂); 2,59 (2H, т, 7,9, CH₂); 2,19 (3H, с, CH₃); 1,57 (м, 2H, CH₂).

Стадія 4:

До розчину 6-фтор-2-(3-гідроксипропіл)-3-метилфенолу (0,600 г; 3,26 ммоль) в тетрагідрофурані (46 мл) додавали трифенілфосфін (1,11 г; 4,23 ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (0,834 мл; 4,23 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 40 %) в гептані давало 0,470 г (87 %) очікуваної сполуки.

ESI/XIAT(+): 167 (M+H).

Стадія 5:

До розчину 8-фтор-5-метилхроману (0,300 г; 1,81 ммоль) в оцтовій кислоті (4,4 мл) додавали розчин бромиду (0,185 мл; 3,61 ммоль) в оцтовій кислоті (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв при кімнатній температурі і потім розводили толуолом і концентрували при пониженому тиску. Додавали етилацетат і розчин промивали насиченим розчином тіосульфату натрію і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 40 %) в гептані давало 0,305 г (69 %) очікуваної сполуки.

ESI/XIAT(+): 245-247 (M+H).

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 7,34 (1H, д, J=10,5 Гц); 4,13 (2H, т, J=5,1 Гц,); 2,70 (2H, т, J=6,03 Гц); 2,20 (3H, с); 1,90 (2H, м).

Стадія 6:

6-бром-8-фтор-5-метилхроман (0,200 г; 0,816 ммоль), біс(пінаколато)диборон (0,414 г; 1,63 ммоль), безводний ацетат калію (0,280 г; 2,86 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,067 г; 0,082 ммоль) в безводному ДМФА (9,4 мл) змішували в пробірці, промивали аргонном і закривали. Після нагрівання при 95 °C

протягом 16 г, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 100 %) в гептані, одержуючи 0,216 г (91 %) вказаної в заголовку сполуки.

ЯМР (^1H , DMCO-d_6) δ 7,15 (1H, д, $J=12$ Гц, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 4,15 (2H, т, $J=5,1$ Гц, OCH_2); 2,60 (2H, т, $J=6$ Гц, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 2,12 (3H, с, CH_3); 1,96 (2H, м, OCH_2CH_2); 1,28 (6H, с, $4 \times \text{CH}_3$).

Приклад 249 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксикацетату

До розчину метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксикацетату (0,075 г; 0,158 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (0,480 мл) додавали карбонат калію (0,066 г; 0,475 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,018 г; 0,016 ммоль) і 2-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (0,069 г; 0,238 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв при 140 °С в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсолон. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0-40 %) в гептані, одержуючи 0,046 г (57 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 512 (M+H).

Приклад 250 - одержання 2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксикацетату

До розчину метил 2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксикацетату (0,046 г; 0,090 ммоль) в метанолі (1,1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,110 мл; 1,1 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,005 г (12 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(-): 496 (M-H).

ESI/XIAT(+): 498 (M+H).

Приклад 251 – одержання проміжного 2-(5-хлорхроман-6-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану

Стадія 1:

До розчину 3-хлорфенолу (10 г; 78 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (78 мл) в атмосфері азоту малими порціями додавали гідрид натрію (60 % в олії) (6,22 г; 156 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і повільно додавали діетилкарбамінхлорид (19,71 мл; 156 ммоль) і реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г. Реакцію гасили водою, концентрували при пониженому тиску, екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0 – 40 %) в гептані давало 9,86 г (56 %) 3-хлорфенілдіетилкарбамату.

ESI/XIAT(+): 228 (M+H).

ЯМР (^1H , DMCO-d_6) δ 7,41 (м, 1 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7,31-7,27 (м, 2 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7,13-7,01 (м, 1 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 3,48-3,13 (м, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$); 1,21-1,09 (м, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$).

Стадія 2:

До розчину діізопропіламіну літію (2M в ТГФ) (21,40 мл; 42,8 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (117 мл) в атмосфері азоту при -78 °С додавали 3-хлорфенілдіетилкарбамат (8,86 г; 38,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -78 °С і додавали йод (0,669 г; 46,7 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв. при 0 °С і потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 2 г. Реакційну суміш гасили додаючи воду і органічні розчини видаляли при пониженому тиску. Водну фазу екстрагували етилацетатом, промивали 1 N розчином хлорводневої кислоти, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 8,32 г (55 %) 3-хлор-2-йодфенілдіетилкарбамату як коричневу тверду речовину.

ЯМР (^1H , DMCO-d_6) δ 7,47-7,38 (м, 2 H, $2 \text{ H}_{\text{аром.}}$); 7,13 (дд, $J=7,44$ Гц, 1,92 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 3,47 (к, $J=7,2$ Гц, 2 H, CH_2); 3,37 (к, $J=7,2$ Гц, 2 H, CH_2); 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H, CH_3); 1,14 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H, CH_3).

Стадія 3:

3-хлор-2-йодфенілдіетилкарбамат (2,70 г; 7,64 ммоль, пропаргіловий спирт (0,902 мл, 15,27 ммоль), тетракістрифенілфосфін (0,882 г; 0,764 мкмоль), йодид міді (0,292 г; 1,53 ммоль), діізопропіламін (1,51 мл; 10,69 ммоль) змішували в пробірці, промивали аргоном і закривали. Після нагрівання при 100 °С протягом 1 г, реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури. Реакційну суміш виливали в етилацетат (27 мл) і промивали розчином хлорводневої кислоти 10 %, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10 – 100 %) в гептані давало 0,69 г (17 %) бажаного 3-хлор-N, N-діетил-2-(3-гідроксипроп-1-ініл)бензаміду.

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 7,44-7,37 (м, 2 H, 2 H_{аром.}); 7,13 (дд, J=7,08 Гц, 2,19 Гц, 1 H, H_{аром.}); 5,41 (т, J=5,98 Гц, 1H, OH); 4,32 (д, J=5,98 Гц, 2H, OCH₂); 3,42 (к, J=6,9 Гц, 2 H, CH₂); 3,29 (к, J=6,9 Гц, 2 H, CH₂); 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3 H, CH₃); 1,12 (т, J=6,9 Гц, 3 H, CH₃).

Стадія 4:

До розчину 3-хлор-N, N-діетил-2-(3-гідроксипроп-1-ініл)бензаміду (0,690 г; 2,45 ммоль) в етилацетаті (15,4 мл) додавали Rh-Al₂O₃ (0,655 г; 0,318 ммоль). Колбу промивали азотом і насичували воднем. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г, потім фільтрували через шар целіту і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (10 – 80 %) в гептані, одержуючи 0,411 г (33 %) бажаного 3-хлор-2-(3-гідроксипропіл)фенілдіетилкарбамату.

Стадія 5:

До розчину 3-хлор-2-(3-гідроксипропіл)фенілдіетилкарбамату (0,410 г; 1,43 ммоль) в етанолі (14,5 мл) додавали твердий гідроксид натрію (0,144 г; 3,59 ммоль) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 21 г. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску, додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером, об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (15 – 100 %) в гептані, одержуючи 0,57 г (79 %) бажаного 3-хлор-2-(3-гідроксипропіл)фенолу.

Стадія 6:

До розчину 3-хлор-2-(3-гідроксипропіл)фенолу (0,56 г; 3 ммоль) і трифенілфосфіну (1,02 г; 3,90 ммоль) в тетрагідрофурані (42 мл) додавали діізопропілазидкарбоксилат (0,766 мл; 3,90 ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і леткі речовини видаляли при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 80 %) в гептані, одержуючи 0,121 г (24 %) 5-хлорхроману.

ЯМР (¹H, ДМСО-d₆) δ 7,09 (1H, H_{аром.}); 6,96 (1H, H_{аром.}); 6,73 (1H, H_{аром.}); 4,11 (2H, т, J=5,1 Гц, OCH₂); 2,70 (2H, т, J=6,3 Гц, O(CH₂)₂CH₂); 1,94 (2H, м, OCH₂CH₂).

Стадія 7:

До розчину 5-хлорхроману (0,101 г; 0,6 ммоль) і нітрату срібла (0,112 г; 0,66 ммоль) в метанолі (6 мл) додавали йод (0,153 г; 0,6 ммоль) і реакційну суміш протягом 30 хв. Реакцію гасили додаючи розчин тіосульфату натрію 0,5M (2,5 мл) і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 80 %) в гептані, одержуючи 0,088 г (50 %) 5-хлор-4-йодхроману.

Стадія 8:

5-хлор-4-йодхроман (0,082 г; 0,27 ммоль), біс(пінаколато)диборон (0,137 г; 0,54 ммоль), безводний ацетат калію (0,093 г; 0,946 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,021 г; 0,027 ммоль) в безводному ДМФА (2,7 мл) змішували в пробірці, промивали аргоном і закривали. Реакційну суміш нагрівали до 95 °С протягом 18 г, охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5 – 100 %) в гептані, одержуючи 0,016 г (20 %) вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 252 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

До розчину метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,075 г; 0,158 ммоль) в суміші DME-вода (3:1) (0,480 мл) додавали карбонат калію (0,066 г; 0,475 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,018 г; 0,016 ммоль) і 2-(5-хлорхроман-6-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (0,070 г; 0,238 ммоль). Розчин

перемішували протягом 30 хв при 140 °С в мікрохвильовці. До реакційної суміші додавали етилацетат і розчин промивали розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (0-40 %) в гептані, одержуючи 0,027 г (34 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 514-516 (M+H).

Приклад 253 - одержання 2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксioцтової кислоти

До розчину Метил 2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксioацетату (0,027 г; 0,053 ммоль) в метанолі (0,9 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,090 мл; 0,90 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді, суміш підкислювали додаючи 1N HCl до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 1) одержуючи 0,005 г (18 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 500-502 (M+H).

Приклад 254 - одержання проміжного [2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]бромметану

До розчину (2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанолу (0,323 г; 1 ммоль) в сухому дихлорметані (5 мл) додавали трифенілфосфін (0,314 г; 1,2 ммоль) і тетрабромід вуглецю (0,431 г; 1,3 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 21 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-30 %) в гептані, одержуючи 0,310 г (80 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 387-389 (M+H).

Приклад 255 - одержання Диметил [2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]метилфосфату

Розчин (2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)бромметану (0,309 г; 0,8 ммоль) в триметилфосфіті (8 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

ESI/XIAT(+): 416 (M+H).

Приклад 256 - одержання Диметил [2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]бутилфосфату

До розчину диметил (2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)метилфосфату (0,332 г; 0,8 ммоль) в сухому ДМФА (3,2 мл) при -10 °С додавали LHMDs (1M в THF) (0,880 мл; 0,880 ммоль) і 1-пропілйодид (0,117 мл; 1,2 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 18 г. Додавали насичений розчин хлориду амонію (4 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні розчини об'єднували, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1-40 %) в дихлорметані одержуючи 0,354 г (96 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовте масло.

ESI/XIAT(+): 458 (M+H).

Приклад 257 - одержання 1-(2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)бутилфосфонової кислоти

До холодного розчину диметил (2-метил-4-(*p*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)бутилфосфату (0,351 г; 0,767 ммоль) в сухому ДМФА (4 мл) і захищеного алюмінієвою фольгою додавали 2,6-лутидин (0,444 мл; 3,84 ммоль) і потім, дуже повільно, триметилсиліліодид (3,59 мл; 15,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш гасили додаючи насичений розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом, органічні розчини об'єднували, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. До органічного залишку додавали ацетонітрил і білий осад фільтрували, промивали і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в суміші метанол-ацетонітрил (1:1, 6 мл) і додавали розчин ацетат амонію 10 мМ (2 мл). Через 20 хв, утворювався осад, його фільтрували, промивали малою кількістю ацетонітрилу. Тверду речовину розділяли між етилацетатом і HCl 1N і органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при пониженому тиску одержуючи 0,034 г (10 %) вказаної в заголовку сполуки як тверду речовину кольору охри.

ESI/XIAT(+): 430 (M+H).

Приклад 258 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату

Метил 2-[4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетат (0,050 г; 0,106 ммоль), тіофенол (0,013 мл; 0,127 ммоль), триетиламін (0,030 мл; 0,211 ммоль) і тетрагідрофуран (0,211 мл) змішували в пробірці, промивали азотом і закривали. Після нагрівання при 100 °С протягом 18 г, суміш охолоджували і розводили дихлорметаном і промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1 – 30 %) в гептані, одержуючи 0,032 г (56 %) вказаної в заголовку сполуки як безбарвне масло.

ESI/XIAT(+): 456 (M+H).

Приклад 259 - одержання 2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксiaoцтової кислоти

До розчину метил 2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксиацетату (0,032 г; 0,070 ммоль) в метанолі (1 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (0,100 мл; 1 ммоль) і суміш нагрівали при 65 °С протягом 18 г. Після охолодження, органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і водну фазу підкислювали розчином 2N хлорводневої кислоти до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,017 г (50 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 442 (M+H).

Приклад 260 - одержання проміжного (6-ацетил-2-аміно-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-c]піридин-3-іл)(п-толіл)метанону

До розчину 3-оксо-3-п-толілпропаннітрилу (1,59 г; 10 ммоль) в сухому етанолі (10 мл) додавали 1-ацетилпіридин-4-он (2,12 г; 15 ммоль), морфолін (1,32 мл; 15 ммоль) і сірку (0,480 г; 15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г в атмосфері азоту. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (2 – 100 %) в дихлорметані як елюент одержуючи 2,6 г (82 %) вказаної в заголовку сполуки як світло-жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 315 (M+H).

Приклад 261 - одержання Етил [7-ацетил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату

До розчину (6-ацетил-2-аміно-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-c]піридин-3-іл)(п-толіл)метанону (2 г; 6,36 ммоль) і етил 4-оксо-2-пропілпентаноату (1,3 г; 7 ммоль) в сухому ДМФА (25 мл) в атмосфері азоту додавали хлортриметилсилан (3,25 мл; 25,45 ммоль). Суміш перемішували в закритій пробірці і нагрівали до 100 °С протягом 48 г. Після охолодження, додавали воду (25 мл) і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Очищення флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (0 – 20 %) в дихлорметані давало 2,79 г (94 %) вказаної в заголовку сполуки.

ESI/XIAT(+): 465 (M+H).

Приклад 262 - одержання [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієвої солі

До суспензії етил [7-ацетил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату (2,79 г; 6 ммоль) в суміші метанол-етанол (2:1) (141 мл) додавали розчин 5 % гідроксиду натрію (144 мл; 180 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 18 г. Органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і основний розчин, що залишився, підкислювали 1N розчином хлорводневої кислоти до pH 2. Бежевий осад фільтрували і сушили при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 3) одержуючи 0,84 г (34 %) вказаної в заголовку сполуки як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 395 (M+H).

Приклад 263 - одержання [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,6-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієвої солі і ПРИКЛАД 264 - ОДЕРЖАННЯ [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,8-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієвої солі

Стадія 1:

До розчину 3-оксо-3-п-толілпропаннітрилу (0,795 г; 5 ммоль) в сухому етанолі (5 мл) додавали N-Вос піридин-3-он (1,49 г; 7,5 ммоль), морфолін (0,660 мл; 7,5 ммоль) і сірку (0,240 г; 7,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г в атмосфері азоту і потім нагрівали при 60 °С протягом 18 г. Леткі речовини видаляли при

пониженому тиску і неочищену речовину, що залишилась, очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (1 – 50 %) в дихлорметані одержуючи 0,981 г (52 %) жовтого масла.

ESI/XIAT(+): 373 (M+H).

5 Стадія 2:

Сполуку з стадії 1 (0,968 г; 2,6 ммоль) і етил 4-оксогексаноат (0,726 г; 3,9 ммоль) змішували в ДМФА (10 мл) в атмосфері азоту і додавали краплями хлортриметилсилан (1,33 мл; 10,4 ммоль). Суміш перемішували в закритій пробірці і нагрівали при 100 °C протягом 24 г. Після охолодження, суміш виливали у воду і леткі речовини видаляли при пониженому тиску.

10 Очищали флеш хроматографією на колонці з силікагелем використовуючи градієнт метанол (1-20 %) в дихлорметані одержуючи 0,582 г (53 %) коричневого масла.

ESI/XIAT(+): 423 (M+H).

Стадія 3:

15 До суспензії продукту з стадії 2 (0,582 г; 1,38 ммоль) в суміші метанол-етанол (2:1) (42 мл) додавали розчин гідроксиду натрію 5 % (33 мл; 41,32 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 5 г. Органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і основний розчин, що залишився, промивали 1N розчином хлорводневої кислоти до pH 2. Бежевий осад фільтрували і сушили при пониженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ (спосіб ВЕРХ 3) одержуючи 0,073 г (13 %) суміші [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,6-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієвої солі і [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,8-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієвої солі як жовту тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 395 (M+H).

Приклад 265 - одержання Метил 2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетату

25 Фенол (11,93 мг, 0,127 ммоль) поміщали в 2 мл пробірку Біотейдж, розчиняли в тетрагідрофурані (300 мкл) і додавали гідрид натрію (60 %, 5,07 мг, 0,127 ммоль). Пробірку промивали азотом і закривали. Через 10 хв. краплями додавали розчин метил 2-[4-йод-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетату (50 мг, 0,106 ммоль) в тетрагідрофурані (300 мкл) і суміш нагрівали на пісчаній бані при 100 °C протягом ночі. Після охолодження, суміш розділяли між водою і дихлорметаном, фільтрували через фільтр для розділення фаз (1PS) і концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-40 %) в гептані, одержуючи 18 мг (39 %) вказаної в заголовку сполуки як масло.

ESI/XIAT(+): 440 (M+H).

35 Приклад 266 - одержання 2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетової кислоти

40 До розчину метил 2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетату (18 мг, 0,041 ммоль) в метанолі (0,5 мл) додавали 10 N розчин гідроксиду натрію (50 мкл, 0,500 ммоль) і суміш нагрівали при 65 °C протягом 18 г. Після охолодження, органічні леткі речовини видаляли при пониженому тиску і водну фазу підкислювали 2N розчином хлорводневої кислоти до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску одержуючи 0,006 г (34 %) вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 425 (M+H).

45 Приклад 267 - одержання 2-[2-метил-4-(феніламіно)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетової кислоти

50 Анілін (1 екв) поміщали в 2 мл пробірку Біотейдж і розчиняли в сухому ДМФА (300 мкл) і додавали гідрид натрію (1 екв). Пробірку промивали азотом, закривали і нагрівали при 120 °C протягом 10 хв. Після охолодження, краплями додавали розчин метил 2-[4-йод-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетату (50 мг, 0,106 ммоль) в сухому ДМФА (300 мкл) і реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом ночі. Після охолодження, суміш розділяли між водою і дихлорметаном, фільтрували через фільтр для розділення фаз (1PS) і концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (5-100 %) в гептані, одержуючи бажаний метиловий естер, який негайно гідролізували в 2-[2-метил-4-(феніламіно)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксидетову кислоту використовуючи стандартні умови гідролізу відомі фахівцю в цій галузі.

60 Фахівцю в цій галузі відомо, що багато різних нуклеофілів (наприклад, первинні аміни, вторинні аміни, спирти, тіоли) можуть бути приєднані до атома вуглецю замість групи, що відходить (LG). Деякі методики приведені в прикладах тут вище або опубліковані в літературі.

Більш детально інформацію можна знайти в наступних посиланнях: Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, (2007), 7809–7829; Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, (2008), 7671–7690; Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, (2008), 5890–5898; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, (2008), 2850–2853; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, (2008), 4237–4241; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, (2008), 3603–3606; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19, (2009), 701–705.

Приклад 268 - одержання [2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтової кислоти

До розчину трет-бутоксиду калію (0,269 г; 2,4 ммоль) в сухому трет-бутанолі (10 мл) в атмосфері азоту при 50 °C додавали (2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-3-іл)(п-толіл)метанон (0,542 г; 2 ммоль) і діетилсукцинат (0,464 мл; 2,8 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником 24 г і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (8 мл) і потім реакційну суміш підкислювали 1N розчином хлорводневої кислоти до pH 1. Водний шар екстрагували діізопропіловим етером (3 × 10 мл) і етилацетатом (3 × 10 мл). Органічні розчини об'єднували і леткі речовини видаляли при пониженому тиску. Неочищений залишок кристалізували з оцтової кислоти одержуючи 0,101 г (14 %) вказаної в заголовку сполуки.

ESI/XIAT(+): 354 (M+H).

Приклад 269 - одержання [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтової кислоти

До розчину [2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтової кислоти (1 ммоль) в сухому метанолі (10 мл) обережно додавали тіонілхлорид (0,725 мл; 1,19 ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником 48 г. Після охолодження, леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол (0 – 20 %) в етилацетаті одержуючи 0,352 г (95 %) вказаної в заголовку сполуки як бежеву тверду речовину.

ESI/XIAT(+): 368 (M+H).

Приклад 270 - одержання Метил [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату

Сполуку одержували з [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтової кислоти згідно із стандартними методиками етерифікації відомими фахівцю в цій галузі. Як приклад, трансформацію проводять використовуючи каталітичну кількість сірчаної кислоти в метанолі.

Приклад 271 - одержання Метил 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату

Сполуку одержували з метил [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетату і 1-йодпропану як описано в загальній методиці С.

Приклад 272 - одержання 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

Сполуку одержували з метил 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату за стандартних умов основного гідролізу як описано в різних прикладах тут вище.

Приклад 273 - одержання 2-[2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанової кислоти

Сполуку одержували з метил 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноату згідно з методиками відомими фахівцю в цій галузі. Як приклад, трансформацію проводять використовуючи реагенти, такі як триметилсилілхлорид або йодид (Tetrahedron 2010, 66(1), 102-110; Tetrahedron Letters 2001, 42(32), 5359-5361), йодид літію (WO 2008070908) або триброміду бору (WO 2009035575).

Частина b

Методики визначення противірусної і цитостатичної активності

Приклад 274: оцінка анти-ВІЛ активності сполук винаходу

Використали швидку і автоматизовану методику дослідження для *in vitro* оцінки анти-ВІЛ агентів. HTLV-1 трансформована лінія Т4-клітин МТ-4, яка попередньо показала високу чутливість до і терпимість до ВІЛ інфекції, слугувала цільовою лінією клітин. Інгібування ВІЛ-викликанної цитопатогенної дії використовували як кінцеву точку. Життєздатність ВІЛ- і фіктивно-інфікованих клітин досліджували спектрофотометрично шляхом *in situ* відновлення броміду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (MTT). Визначали 50 % цитотоксичну концентрацію (CC50 в мкМ або мкг/мл) як концентрацію сполуки, що зменшує абсорбцію

фіктивно-інфікованого контрольного зразка на 50 %. Відсоток захисту, що забезпечується сполукою в ВІЛ-інфікованих клітинах, розраховували за наступною формулою:

$$\frac{(ODT)_{ВІЛ} - (ODC)_{ВІЛ}}{(ODC)_{МОСК} - (ODC)_{ВІЛ}} \quad \text{виражений в \%}$$

де (ODT)ВІЛ є оптичною густиною виміряною при даній концентрації тестованої сполуки в ВІЛ-інфікованих клітинах; (ODC)ВІЛ є оптичною густиною виміряною для контрольних необроблених ВІЛ-інфікованих клітин; (ODC)МОСК є оптичною густиною виміряною для контрольних необроблених фіктивно-інфікованих клітин; всі значення оптичної густини визначали при 540 нм. Визначали дозу, що забезпечує 50 % захист згідно з приведеною вище формулою як концентрацію 50 % інгібування (EC50 в мкМ або мкг/мл). Співвідношення CC50 до EC50 визначали як індекс селективності (SI). Приклади значень EC50, CC50 і SI для інгібування проліферації ВІЛ певними сполуками винаходу приведені в таблиці 2 нижче.

Приклади інгібування проліферації клітин певними сполуками винаходу можна знайти при огляді відповідних значень CC50 в лінії MT-4 клітин.

Клітини: Вирощували MT-4 клітини (Miyoshi et al., 1982) і витримували в RPMI 1640 середовищі доповненому 10 % інактивованою нагріванням сироваткою ембріону теляти, 2 мМ І-глутаміну, 0,1 % бікарбонату натрію і 20 мкг гентаміцину на мл. Альтернативно, MT-4 клітини також вирощували в RPMI 1640 середовищі доповненому 10 % FCS і 20 мкг/мл гентаміцину (RPMI-повне).

Віруси: використовували штам ВІЛ-1 (IIIB) (Popovic et al., 1984) також як і штам ВІЛ-1 (NL4.3) (Adachi et al., J. Virol. 59, 284-291 (1986)).

Посилання:

Popovic, M, Sarngadharan, M.G., Read, E., Gallo, R.C. (1984), Science, 224, 497-500

Barr-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Viziniet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L. (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from patient at risk for AIDS, Science (Wash DC) 220, 868-871. Miyoshi, I., Taguchi, H., Kobonishi, I., Yoshimoto, S., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y. and Akagi, T. (1982) Type C virus-producing cell lines derived from adult T cell leukemia, Gann mongr, 28, 219-228.

Приклад 275: alphascreen дослідження для вимірювання інгібування ledgf-інтегрази сполуками винаходу

Проводили AlphaScreen дослідження згідно з протоколом виробника (Perkin Elmer, Benelux). Реакції проводили в 25 мкл кінцевому об'ємі в 384-лункових мікротитрованих планшетах Optiwell™ (Perkin Elmer). Реакційний буфер містив 25 мМ Tris-HCl (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂, 0,01 % (o/o) Tween-20 і 0,1 % (m/o) телячого сироваткового альбуміну. His₆-мічену інтегразу (кінцевий об'єм 300 нМ) інкубували з сполуками протягом 30 хв при 4 °C. Сполуки додавали в різних концентраціях змінюваних в широкому інтервалі від 0,1 до 100 мкМ. Після цього додавали 100 нМ flag-LEDGF/p75 і інкубування продовжували протягом ще години при 4 °C. Після цього додавали 5 мкл Ni-хелат-покритих акцептором кульок і 5 мкл анти-flag донорних кульок до кінцевої концентрації 20 мкг/мл обох видів кульок. Протеїни і кульки інкубували протягом 1 г при 30 °C для того щоб забезпечити зв'язування. Не допускали опромінення реакції прямим світлом доки це можливо і вимірювали випромінювання світла з кульок з акцептором на зчитувачі планшетів EnVision (Perkin Elmer, Benelux) і аналізували використовуючи програмне забезпечення EnVision. Аналізували IN/DNA зв'язування при подібних налаштуваннях використовуючи His₆-мічену інтегразу (кінцева концентрація 1 мкМ) і олігодеоксинуклеотидне симулювання в ELISA з олігонуклеотидним субстратом (кінцева концентрація 30 нМ). По суті, проводили зчитування використовуючи JPO2 або PogZ, відповідно, як описано раніше.

Експресія і очистка рекомбінантних протеїнів: Очищали His₆-мічену ВІЛ-1 інтегразу, 3xflag-мічену LEDGF/p75, MBP-JPO2 і MBP-PogZ для AlphaScreen застосування як описано раніше 23,25, 56.

Посилання:

Bartholomeeusen, K., et al. Differential interaction of HIV-1 integrase and JPO2 with the C terminus of LEDGF/p75. J. Mol. Biol. 372, 407-421 (2007).

Bartholomeeusen, K., et al. Lens Epithelium Derived Growth Factor/p75 interacts with the transposase derived DDE domain of pogZ. J. Biol. Chem. (2009).

Busschots, K., et al. The interaction of LEDGF/p75 with integrase is lentivirus-specific and promotes DNA binding. J. Biol. Chem. 280, 17841-17847 (2005).

Таблиця 2:

Активність сполук згідно із способами прикладів 260 і 261.

Код сполуки	Alphascreen IC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
100	6,61	1,69	121,15	72
101	55,28	64,1	>125	>2
105	64,34	>62,67	62,67	/
106	53,94	96,4	>125	>1
107	34,74	13,16	75,69	8
108	4,48	2,19	57,87	27
109	6,81	2,22	57,94	26
110	4,31	0,76	72,16	95
111	ND	1,28	54,39	43
112	1,11	0,803	67,69	84
113	0,75	0,44	80,6	183
114	<1	0,58	125,5	217
115	17,6	5,03	131	26
116	0,62	1,21	14,73	12
117	0,78	0,53	54,29	107
118	23,38	>50,2	50,2	/
119	2,66	31,57	108,75	4
120	2,72	1,51	101,32	67
122	3,2	5,3	79,8	15
124	41,03	>116,85	116,85	/
125	77,01	66,5	>125	>2
126	56,28	>30,14	30,14	/
127	2,85	0,79	82,94	105
128	11,34	4,07	121,17	30
129	48	>130	130	/
130	30,57	29,6	130	4
131	4,54	2,43	127	52
132	44,65	>131	131	/
133	7,8	17,97	165	8
134	84,11	>114	114	/
135	55,78	42,39	109	3
136	4,34	1,02	86,35	85
137	51,93	>111	111	/
138	39,93	43,34	100	2
139	9,24	5,32	55,05	10
140	18,06	28,2	100	4
141	23,69	14,8	55,5	4
142	7,43	4,58	92,2	20
143	49,22	>66	66	/
144	6,64	20	63	3
145	29,6	123	>125	>1
146	4,76	2,98	124	42
147	23,71	8,79	41,5	5
148	2,19	0,53	70	132
149	74,35	>67	67	/
150	1,37	0,78	38,5	49
151	21,47	8	48	6
153	43,65	17	>125	>8
154	8,12	6,28	90,5	14
155	81,89	>22	22	/
156	59,62	>98	98	/
157	26,4	>35	35	/
158	13,46	5,48	58,5	11

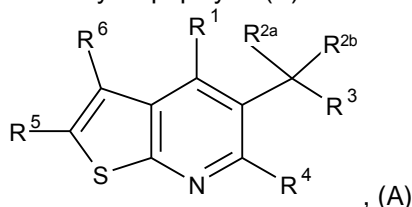
Продовження таблиці 2				
159	13,31	7,54	99,5	13
160	17,74	14,38	74	5
161	0,0554	0,147	157	1061
162	1,57	0,33	71,66	217
163	4,5	>23	23	/
165	<1	0,867	89	102
166	3	>131	131	/
167	63,7	>26,1	26,1	/
170	0,05	0,0263	116,5	4429
171	1,21	0,1115	130	1166
173	5,9	4,51	225	50
175	<1	8,89	79,2	9
177	11,74	1,17	>212	>181
181	8,06	2,89	81	28
182	~80	>27,3	27,3	/
184	3,44	0,157	237	1513
186	0,43	0,038	110	2900
188	13,67	25,6	105	4
190	0,37	0,015	129	8401

Всі публікації і заявки згадані тут включені як посилання в тій же самій мірі як би кожна окрема публікація або заявка була спеціально і окремо вказана через включення посилання. Спеціально приведені розділи або сторінки згаданих вище робіт включені як посилання з усією особливістю. Винахід описаний достатньо детально для того щоб середній фахівець в цій галузі відтворив і використав об'єкт наступних втілень. Можливо багато модифікацій втілень без відходу від їх сутності. Всі такі модифікації охоплюються рамками формули винаходу.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (A)



де

15 R^1 незалежно вибирають з наступних: алкіл; алкеніл; алкініл; циклоалкіл; циклоалкеніл; циклоалкініл; арил; гетероцикл; ариалалкіл; ариалалкеніл; ариалалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл;

* де в циклоалкілі, циклоалкенілі, циклоалкінілі, алкілі, алкенілі або алкінілі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, ариалалкілу, ариалалкенілу, ариалалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу один або більше -CH₃, -CH₂-, -CH= і/або ≡CH необов'язково замінені одним або більше -NH₂, -NH-, -O-, -S-, -N= і/або ≡N, відповідно; і

20 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, ариалалкіл, ариалалкеніл, ариалалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z¹; і

25 * де атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, ариалалкілу, ариалалкенілу, ариалалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;

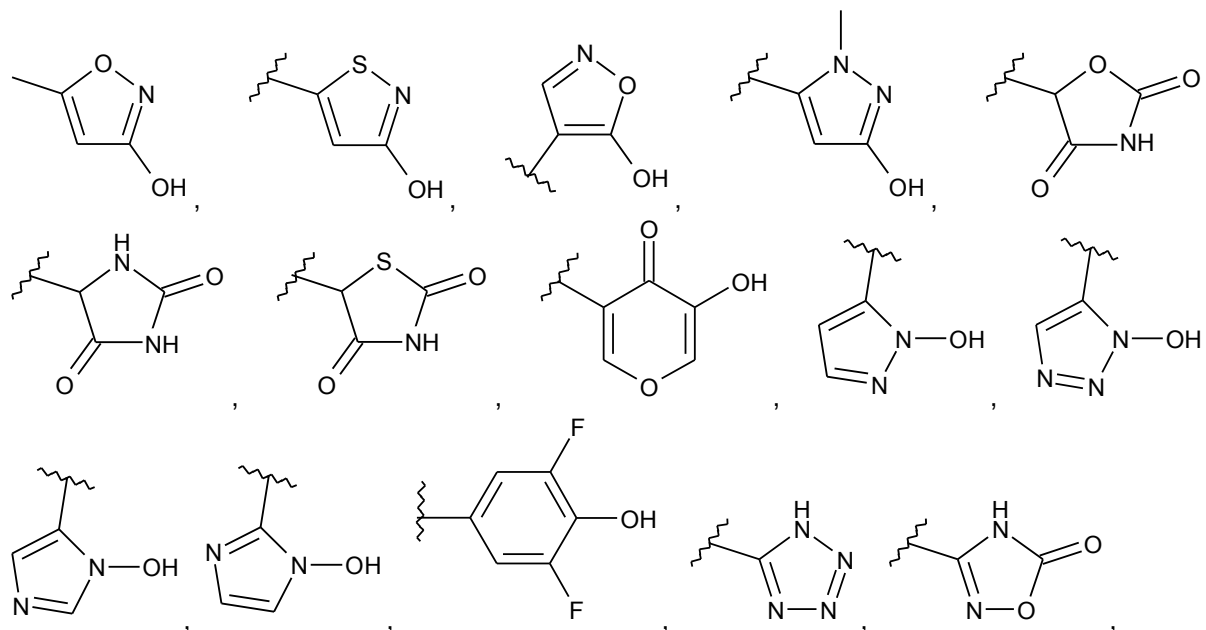
30 кожен з R^{2a} і R^{2b} незалежно вибирають з наступних: водень; ціано; алкіл; алкеніл; алкініл; ариалалкіл; ариалалкеніл; ариалалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл, або, коли R^{2a} і R^{2b} узяті разом, утворюють вініл або вінілалкіл;

* де в алкілі, алкенілі або алкінілі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу або вінілалкілу один або більше $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=$ і/або $\equiv\text{CH}$ необов'язково замінені одним або більше $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}=$ і/або $\equiv\text{N}$, відповідно; і

5 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ; і

* де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу або вінілалкілу може бути окислений з утворенням $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{N}=\text{O}$, $\text{N}=\text{S}$, $\text{S}=\text{O}$ або $\text{S}(\text{O})_2$.

R^3 незалежно вибирають з наступних: $-\text{COOH}$; $-\text{CN}$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{COOZ}^2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHZ}^4$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NH}_2$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O-алкіл}$; $-\text{P}(\text{O})(\text{O-алкіл})_2$; $-\text{P}(\text{O})\text{OH}_2$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{-арил}$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{-гетероарил}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{-арил}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{-гетероарил}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{-арил}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{-гетероарил}$ або з наступних структур:



або

R^{2a} і R^3 або R^{2b} і R^3 можуть бути узяті разом, утворюючи 4-, 5-, 6- або 7-членний лактон;

20 R^4 незалежно вибирають з наступних: водень; галоген; ціано; гідроксил; алкіл; алкеніл, алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл; гетероциклалкініл;

* де в алкілі, алкенілі або алкінілі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу один або більше $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=$ і/або $\equiv\text{CH}$ необов'язково замінені одним або більше $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}=$ і/або $\equiv\text{N}$, відповідно; і

25 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ; і

30 * де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{N}=\text{O}$, $\text{N}=\text{S}$, $\text{S}=\text{O}$ або $\text{S}(\text{O})_2$;

R^5 і R^6 узяті разом утворюють 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний ненасичений циклоалкіл, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний арил або 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний мононенасичений, мультиненасичений або ароматичний O- , S- і/або N- вмісний гетероцикл разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані;

35 * де згаданий 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний ненасичений циклоалкіл, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний арил або 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний мононенасичений, мультиненасичений або ароматичний O- , S- і/або N- вмісний гетероцикл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ; і

- * де атом вуглецю або гетероатом 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного ненасиченого циклоалкілу, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного арилу або 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного мононенасиченого, мультиненасиченого або ароматичного O-, S- і/або N-вмісного гетероциклу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂.
- 5 кожен Z¹ незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ²; -SZ²; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл; гетероциклалкініл; і
- 10 * де в алкілі, алкенілі або алкінілі згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу один або більше -CH₃, -CH₂-, -CH= і/або ≡CH необов'язково замінені одним або більше -NH₂, -NH-, -O-, -S-, -N= і/або ≡N, відповідно; і
- * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщеним або
- 15 заміщеним одним або більше Z¹¹; і
- * де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; або два Z¹ на одному атомі вуглецю можуть бути узяті разом, утворюючи 5-, 6- або 7-членний
- 20 спіроциклоалкіл, спіроциклоалкеніл, спіроциклоалкініл або насичений або ненасичений спірогетероцикл разом з (4-, 5-, 6-, 7- або 8-членним ненасиченим) кільцем, до якого вони приєднані; або два Z¹ на сусідніх атомах можуть бути узяті разом, утворюючи 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил або гетероцикл, конденсований з (4-, 5-, 6-, 7- або 8-членним
- 25 ненасиченим) кільцем, до якого вони приєднані;
- кожен Z¹¹ незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ¹²; -SZ¹²; -S(O)Z¹³; -S(O)₂Z¹³; -SO₂NZ¹⁴Z¹⁵; трифторметил; нітро; -NZ¹⁴Z¹⁵; -NZ¹²S(O)₂Z¹³; ціано; -COOZ¹²; -C(O)NZ¹⁴Z¹⁵; -C(O)Z¹³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл; гетероциклалкініл;
- 30 кожен Z² і Z¹² незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл; і де в згаданому алкілі, алкенілі, алкінілі, циклоалкілі, циклоалкенілі, циклоалкінілі, арилі, гетероциклі, арилалкілі, арилалкенілі, арилалкінілі, гетероциклалкілі, гетероциклалкенілі або гетероциклалкінілі один або більше -CH₃, -CH₂-, -CH= і/або ≡CH
- 35 необов'язково замінені одним або більше -NH₂, -NH-, -O-, -S-, N= і/або ≡N, відповідно; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщеним або заміщеним алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-
- 40 алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;
- кожен Z³ і Z¹³ незалежно вибирають з наступних: гідроксил; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або
- 45 гетероциклалкініл; і де в згаданому алкілі, алкенілі, алкінілі, арилі, гетероциклі, арилалкілі, арилалкенілі, арилалкінілі, гетероциклалкілі, гетероциклалкенілі або гетероциклалкінілі один або більше -CH₃, -CH₂-, -CH= і/або ≡CH необов'язково замінені одним або більше -NH₂, -NH-, -O-, -S-, -N= і/або ≡N, відповідно; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути
- 50 незаміщеним або заміщеним алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;
- 55 кожен Z⁴, Z⁵, Z¹⁴ і Z¹⁵ незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл; і де в згаданому алкілі, алкенілі, алкінілі, арилі, гетероциклі, арилалкілі, арилалкенілі, арилалкінілі, гетероциклалкілі, гетероциклалкенілі або гетероциклалкінілі один
- 60 або більше -CH₃, -CH₂-, -CH= і/або ≡CH необов'язково замінені одним або більше -NH₂, -NH-, -O-, -S-, -N= і/або ≡N, відповідно; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл,

- арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де Z⁴ і Z⁵ і Z¹⁴ і Z¹⁵, відповідно, можуть бути узяті разом, утворюючи (5-, 6- або 7-членний) гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або -NH₂;
- або її сіль (зокрема, фармацевтично прийнятна сіль), за умови, що сполука не вибрана з групи, яку складають:
- * [2-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2,7-диметил-4-(2-фураніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [4-(2-тієніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2,7-диметил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2,7-диметил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [4-(4-хлорфеніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [4-(4-хлорфеніл)-2-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [4-(п-анізил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * етил-[4-феніл-2-(2-тієніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
 - * етил-[2-(2-тієніл)-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
 - * [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [4-феніл-2-(2-тієніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(4-етоксифеніл)-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(4-йодфеніл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(4-пропоксифеніл)-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(3,4-дипропоксифеніл)-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(2-тієніл)-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(4-пентилоксифеніл)-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * етил-[4-(п-толіл)-2-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
 - * етил-[4-феніл-2-(2-тієніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
 - * [4-(3-фторфеніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-(2-тієніл)-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
 - * [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота.
2. Сполука за пунктом 1, де
- кожен Z¹ незалежно вибирають з наступної групи, що містить: водень; галоген; -OZ²; -SZ²; -S(O)Z³; -S(O)₂Z³; -SO₂NZ⁴Z⁵; трифторметил; нітро; -NZ⁴Z⁵; -NZ²S(O)₂Z³; ціано; -COOZ²; -C(O)NZ⁴Z⁵; -C(O)Z³; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл; гетероциклалкініл; і
- * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N; і
- * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і
- * де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; або

два Z^1 на одному атомі вуглецю можуть бути узяті разом, утворюючи спірокарбоцикл або насичений або ненасичений спірогетероцикл разом з 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані; або

два Z^1 на сусідніх атомах можуть бути узяті разом, утворюючи конденсовану циклічну систему разом з 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані.

3. Сполука за пунктом 1 або 2, де R^3 є $-\text{COOH}$.

4. Сполука за пунктами 1-3, де R^1 вибирають з арилу або гетероарилу, де згаданий арил або гетероарил може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 .

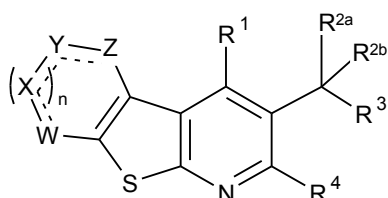
5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де один з R^{2a} і R^{2b} є водень і інший з R^{2a} і R^{2b} вибирають з ціано; алкілу; алкенілу; алкінілу; арилалкілу; арилалкенілу; арилалкінілу; гетероциклалкілу; гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу;

* де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми в алкілі, алкенілі або алкінілі вибирають з атомів O, S і N;

15 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл, вініл або вінілалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше Z^1 ; і

20 * де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{N}=\text{O}$, $\text{N}=\text{S}$, $\text{S}=\text{O}$ або $\text{S}(\text{O})_2$.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, де сполука має структурну формулу (A-1)



A-1

де кожен з R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , і R^4 є таким, як визначено в пунктах 1-5, і

25 кожна пунктирна лінія означає необов'язково подвійний зв'язок, де максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;

W, X, Y, і Z незалежно вибирають з CR' , CR'' , N, NR''' , O і S в залежності від того знаходяться вони поряд з подвійним зв'язком або простим зв'язком, де R' , R'' і R''' незалежно вибирають з групи, що містить водень; галоген; $-\text{OZ}^2$, $-\text{SZ}^2$, $-\text{S}(\text{O})\text{Z}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Z}^3$, $-\text{SO}_2\text{NZ}^4\text{Z}^5$, трифторметил; нітро; $-\text{NZ}^4\text{Z}^5$, $-\text{NZ}^2\text{S}(\text{O})_2\text{Z}^3$, ціано; $-\text{COOZ}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}^4\text{Z}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^3$, алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл; гетероциклалкініл; і

30 де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згадані гетероатоми вибирають з атомів O, S і N; і

35 * де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщеним або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, $-\text{SH}$, трифторметилом, $-\text{O}$ -алкілом, $-\text{OCF}_3$, ціано, нітро, $-\text{COOH}$ або NH_2 ; і

40 * де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням $\text{C}=\text{O}$, OS, $\text{N}=\text{O}$, $\text{N}=\text{S}$, $\text{S}=\text{O}$ або $\text{S}(\text{O})_2$;

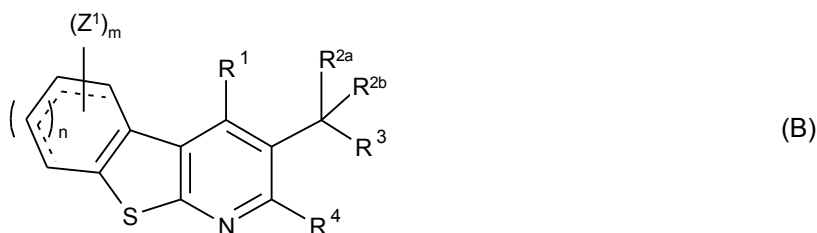
45 R^1 або R'' на тому ж самому атомі вуглецю можуть бути узяті разом, утворюючи 5-, 6- або 7-членний спіроциклоалкіл, спіроциклоалкеніл, спіроциклоалкініл або насичений або ненасичений спірогетероцикл разом з 5-, 6- або 7-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані; або

R^1 і інший R' , R'' або R''' на сусідніх атомах можуть бути узяті разом, утворюючи 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил або гетеро цикл, конденсований з 5-, 6- або 7-членним ненасиченим кільцем, до якого вони приєднані;

50 кожен Z^2 незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і

- N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;
- кожен Z³ незалежно вибирають з наступних: гідроксил; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл;
- і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂;
- кожен Z⁴ і Z⁵ незалежно вибирають з наступних: водень; алкіл; алкеніл; алкініл; арил; гетероцикл; арилалкіл; арилалкеніл; арилалкініл; гетероциклалкіл; гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл необов'язково включає один або більше гетероатомів, згаданий гетероатом вибирають з O, S і N; і де згаданий алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл або гетероциклалкініл може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або NH₂; і де необов'язково атом вуглецю або гетероатом згаданого алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу або гетероциклалкінілу може бути окислений з утворенням C=O, C=S, N=O, N=S, S=O або S(O)₂; і де Z⁴ і Z⁵ можуть бути узяті разом, утворюючи (5-, 6- або 7-членний) гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксиллом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -COOH або -NH₂; і
- n вибирають з 0; 1 або 2.

7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, де сполука має структурну формулу (B)



- де
- кожна пунктирна лінія представляє необов'язково подвійний зв'язок, в той час як максимально дві несусідні пунктирні лінії можуть утворювати подвійний зв'язок;
- кожен з R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴ і Z¹ є таким, як визначено в пунктах 1-4;
- n вибирають з 0; 1 або 2; і
- m вибирають з 0; 1; 2; 3; 4; 5 або 6.
8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7, що вибрана з групи, яку складають:
- метил-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;

- метил-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - 5 - метил-[2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]ацетат;
 - метил-[7-метил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетат;
 - метил-[7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]ацетат;
 - 10 - метил-[2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-
 - 15 іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-
 - 20 іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - 25 - метил-[2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(2-метил-1Н-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - 30 - метил-[2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]ацетат;
 - етил-[7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат;
 - етил-2-[2,7-диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат;
 - 35 - етил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-спіро[[1,3]діоксолан-2,7]-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1-аза-7-оксо-
 - флуорен-3-іл]пентаноат;
 - етил-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;
 - 40 - метил-2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]пентаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-
 - 3-іл]пентаноат;
 - 45 - метил-2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]пентаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-п-толілбензо[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4-О-
 - метоксиметилетербутаноат;
 - 50 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4-О-
 - метоксибутаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]акрилат;
 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-
 - циклопентилацетат;
 - 55 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-
 - метоксипропаноат;
 - метил-2-[2-феніл-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;
 - метил-2-[2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-
 - іл]пентаноат;
 - 60 - метил-2-[2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;

- метил-2-[2-метил-4-(п-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентаноат;
- 5 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-бензилоксипропаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-фенілпропаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 10 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-метилпентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 15 - метил-2-[2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(м-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 20 - метил-2-[2-метил-4-(м-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 25 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-6,6,6-трифторгексаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 30 - метил-2-[2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(2-метил-1-пропіл-1Н-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 35 - метил-2-[2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4-фенілбутаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилбутаноат;
- 40 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-метилпентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентаноат;
- 45 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-пент-4-иноат;
- метил-2-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентаноат;
- 50 - метил-2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропаноат;
- 2-[2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- [2-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- 55 - [2-метил-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- (2S)-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 60 - (2R)-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота;

- 2-[2-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 5 - 2-[2-метил-4-*p*-толілбензо[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 3-[2-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]дигідрофуран-2(3Н)-он;
- 2-[2-метил-4-(*p*-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-4-О-метоксибутанова кислота;
- 10 - 2-[2-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-2-циклопентилоцтова кислота;
- 2-[2-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]акрилова кислота;
- 2-[2-метил-4-(*p*-толіл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-3-метоксипропанова кислота;
- 15 - 2-[2-феніл-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-6-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-7-метил-4-*p*-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 20 - 2-[2-метил-4-(2-фурил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(*p*-анізил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 25 - 2-[2-метил-4-(трет-бутил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(*p*-толіл)-5,8-дигідро-6Н-7-окса-9-тіа-1-азафлуорен-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-3-фенілпропанова кислота;
- 30 - 2-[2-метил-4-(*p*-толіл)-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-4-метилпентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(2-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 35 - 2-[2-метил-4-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(3,4-дихлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 40 - 2-[2-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(*m*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 45 - 2-[2-метил-4-(*m*-анізил)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(3,4-диметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 50 - 2-[2-метил-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]-6,6,6-трифторгексанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 55 - 2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(4-трифторметоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]піридин-3-іл]пентанова кислота;

- 2-[2-метил-4-(2-метил-1-пропіл-1Н-індол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(2-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 5 - 2-[2-метил-4-(бензофуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4-фенілбутанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-метилбутанова кислота;
- 10 - 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-метилпентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-5,5,5-трифторпентанова кислота;
- 15 - 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-пент-4-иноєва кислота;
- 2-[2-метил-4-(2-метокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- 20 - 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-4,4-диметилпентанова кислота;
- 2-[7-бензил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентанова кислота;
- 25 - 2-[2,7-диметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентанова кислота;
- 2-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-3-циклопропілпропанова кислота;
- N-ціано-2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанамід;
- 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанамід;
- 30 - метил-2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- метил-2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-етоксіацетат;
- 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 35 - 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-етоксіоцтова кислота;
- метил-2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 2-[2-метил-4-(піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота
- 40 - 2-[2-метил-4-п-толіл-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаннітрил;
- 2-метил-4-(п-толіл)-3-[1-(1Н-тетразол-5-іл)бутил]-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин;
- метил-2-[2-метил-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 2-[2-метил-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 45 - 3-(1-[2-метил-6-метил-4-п-толіл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-б]піридин-3-іл]бутил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он;
- етил-2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]ацетат;
- етил-2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентаноат;
- 50 - 2-[2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]пентанова кислота;
- 5-[1-(2-етил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл)бутил]тіазолідин-2,4-діон;
- етил-(4-йод-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл)карбоксилат;
- метил-2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 55 - 2-[2-метил-4-(6-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- метил-2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-б]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;

- 2-[2-метил-4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- метил-2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 5 - 2-[2-метил-4-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- метил-2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 2-[2-метил-4-(8-фтор-5-метилхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 10 - метил-2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 2-[2-метил-4-(5-хлорхроман-6-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 15 - диметил-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]метилфосфат;
- диметил-[2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]бутилфосфат;
- 1-(2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл)бутилфосфонова кислота;
- метил-2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 20 - 2-[2-метил-4-(фенілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- етил-[7-ацетил-2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноат;
- [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,7-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- 25 - [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,6-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- [2-метил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-9-тіа-1,8-діазафлуорен-3-іл]пентаноату амонієва сіль;
- метил-2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіацетат;
- 2-[2-метил-4-(фенілокси)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота;
- 30 - 2-[2-метил-4-(феніламіно)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]-2-трет-бутоксіоцтова кислота.
- [2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]оцтова кислота;
- 35 - [2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]ацетат;
- метил-2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентаноат;
- 2-[2-метокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота і
- 2-[2-гідрокси-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-b]піридин-3-іл]пентанова кислота.
- 9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 для використання як медикаменту.
- 40 10. Сполука за пунктом 9 для використання як медикаменту для профілактики або лікування вірусної інфекції у тварини.
- 11. Сполука за пунктом 10, де згаданою вірусною інфекцією є інфекція з ВІЛ.
- 12. Сполука за пунктами 10 або 11, де твариною є ссавець або людина.
- 13. Застосування сполук за будь-яким з пунктів 1-8 для виготовлення медикаменту.
- 45 14. Застосування за пунктом 13, де медикамент призначений для профілактики або лікування вірусної інфекції у тварини.
- 15. Застосування за пунктом 14, де вірусною інфекцією є інфекція з ВІЛ.
- 16. Застосування за пунктом 14, де твариною є ссавець або людина.
- 17. Спосіб одержання сполук за будь-яким з пунктів 1-8, в якому здійснюють стадії:
- 50 - взаємодії бета-кетонітрилу формули $R^1-C(O)CH_2CN$ із сполукою формули $R^6C(O)CH_2R^5$ в присутності сірки і сильної основи в полярному протонному розчиннику або в полярному апротонному розчиннику при температурі від 60 °C до 100 °C;
- взаємодії одержаного 2-амінотіофену, продукту реакції попередньої стадії, із сполукою формули $R^4C(O)CH_2CH_2R^3$ в присутності триметилхлорсилану в полярному апротонному розчиннику при температурі від 50 °C до 200 °C;
- 55 - необов'язково, взаємодії сполуки одержаної на попередній стадії, із сполукою, що має структурну формулу відхідна R^{2a} -група і/або відхідна R^{2b} -група, завдяки нуклеофільному заміщенню.
- 18. Спосіб одержання сполук за будь-яким з пунктів 1-8, в якому здійснюють стадії:

- взаємодії ціаноацетатного похідного формули $\text{ROC(O)CH}_2\text{CN}$ із сполукою формули $\text{R}^6\text{C(O)CH}_2\text{R}^5$ в присутності сірки і сильної основи в полярному протонному розчиннику або в полярному апротонному розчиннику при температурі від $20\text{ }^\circ\text{C}$ до $100\text{ }^\circ\text{C}$;
- 5 - взаємодії попередньо одержаного похідного 2-аміно-4,5-дизаміщеного тіофен-3-карбоксилату із сполукою формули $\text{R}^4\text{C(=CHCOOZ}^2)\text{OZ}^2$ в неполярному апротонному розчиннику при температурі від $80\text{ }^\circ\text{C}$ до $140\text{ }^\circ\text{C}$ з одержанням енаміну, який піддають внутрішньомолекулярній циклізації в присутності сильної основи в полярному протонному розчиннику з утворенням похідного 5,6-заміщеного 4-гідрокситієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату;
- 10 - перетворення 4-гідроксильної групи на галоген з використанням стандартних методик, відомих фахівцю в цій галузі;
- відновлення естерної групи до первинного спирту, який негайно окислюють до альдегіду згідно із стандартними методиками, відовими фахівцю в цій галузі;
- перетворення похідного 5,6-заміщеного 4-галогенотієно[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду на похідне 2-(5,6-заміщений 4-галогенотієно[2,3-b]піридин-5-іл)-2-гідроксіяцетату, додаючи
- 15 триметилсилілціанід, в присутності йодиду цинку з наступним гідролізом в кислому середовищі;
- введення залишку R^{2a} і/або R^{2b} згідно з методиками, відовими фахівцю в цій галузі;
- заміщення атома 4-галогену в попередньо одержаній сполуці особливим чином (амінування, алкілування, арилування) з використанням придатних хімічних реагентів з одержанням бажаних сполук;
- 20 - гідролізу естерів, одержаних на попередній стадії, з одержанням бажаних вільних похідних карбонових кислот.
- 19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-8 як активний інгредієнт в суміші з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм.
- 20. Фармацевтична композиція за пунктом 19, що має противірусну активність.
- 25 21. Фармацевтична композиція за пунктом 20, що має проти-ВІЛ активність.
- 22. Фармацевтична композиція за пунктами 20, 21, що додатково містить сполуку з противірусною активністю, що вибирають з інгібіторів зворотної транскриптази, інгібіторів протеази, інгібіторів інтегрази, інгібіторів входу і сполук з іншими механізмами дії.
- 23. Спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції у тварини або ссавця, в якому
- 30 здійснюють введення тварині або ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пунктів 1-8.
- 24. Застосування сполук за будь-яким з пунктів 1-8 як хімічних засобів в вірології або біохімії.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601