

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
18 августа 2022 (18.08.2022)



(10) Номер международной публикации
WO 2022/173329 A1

(51) Международная патентная классификация:

C07D 333/66 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07D 333/68 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2022/050030

(22) Дата международной подачи:
01 февраля 2022 (01.02.2022)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2021103521 12 февраля 2021 (12.02.2021) RU

(71) Заявитель: АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ОТИ-СИФАРМ" (OTSPHARM JSC) [RU/RU]; ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. 2, ком. 29 Москва, 123112, Moscow (RU).

(72) Изобретатели: МАКАРОВ, Вадим Альбертович (MAKAROV, Vadim Albertovich); ул. Садовническая, д. 47, кв. 65 Москва, 115035, Moscow (RU). ЗАРУБАЕВ, Владимир Викторович (ZARUBAEV, Vladimir Viktorovich); ул. Шахматова, д. 16, кв. 131 Санкт-Петербург, Петродворец, 198504, Saint Petersburg, Petrodvorets (RU).

(74) Агент: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИРМА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM 'YUS', LIMITED LIABILITY COMPANY); Проспект мира, д.6 Москва, 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

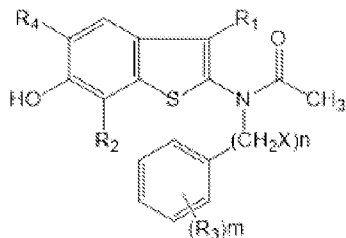
(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

- с отчётом о международной поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: 2-ACETAMIDO-6-HYDROXY-BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY

(54) Название изобретения: ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АЦЕТАМИДО-6-ГИДРОКСИ-БЕНЗОТИОФЕНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



(57) Abstract: The invention relates to a novel derivative of 2-acetamido-6-hydroxy-benzothiophene of general formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has antiviral activity and can be used for treating viral diseases caused by respiratory RNA viruses, influenza viruses or coronaviruses. The primary use of the claimed compounds is for treating diseases where the virus is an influenza virus or the coronavirus SARS-CoV-2 and the disease is influenza A or COVID-19.

(57) Реферат: Изобретение относится к новому производному 2-ацетамидо-6-гидроксibenзотиофена общей структурной формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, обладающих противовирусной активностью, которые могут быть использованы для лечения вирусных заболеваний вызванных РНК-содержащими респираторными вирусами, вирусам гриппа или коронавирусами. Преимущественное применение соединений для лечения заболеваний, где вирусом является вирус гриппа или коронавирус SARS-CoV-2, а заболеванием является грипп А или COVID-19.



WO 2022/173329 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АЦЕТАМИДО-6-ГИДРОКСИ-БЕНЗОТИОФЕНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

5 Изобретение относится к новым биологически активным соединениям производным 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей формулы (I), их фармацевтически приемлемым солям, проявляющим активность в отношении различных вирусов, преимущественно в отношении вируса гриппа и коронавируса SARS-CoV-2, способу их получения и их применению в качестве противовирусных лекарственных средств.

10

Проблема поиска новых противовирусных средств обусловлена значительным распространением вирусных инфекций у человека и животных. Это связано с понижением иммунной защиты у человеческой популяции, а также с широким развитием резистентности у вирусов к имеющимся на рынке лекарственным препаратам. Проблема быстрого развития резистентности обусловлена тем, что в основном многие используемые известные противовирусные препараты представляют собой производные одного класса соединений, а также недостаточной эффективностью и зачастую высокой токсичностью препаратов.

Грипп - острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом, имеющим высокую эпидемиологическую и клиническую значимость с высокой частотой осложнений, в особенности среди лиц групп риска. Вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызывают массовые вспышки заболеваний, принимающие ежегодно характер эпидемий. Ежегодно регистрируется от 27 до 41 млн случаев этих заболеваний, в частности гриппом переболевает от 5 до 15% населения России в год. Грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа и гетерогенности возбудителей ОРВИ. Кроме того, вирусы гриппа и других ОРВИ способны изменять свои свойства и патогенность. Последним примером таких изменений является возбудитель гриппа H1N1pdm09, циркулирующий в эпидемический сезон 2009-2010 гг., получивший название «свиной грипп».

Противовирусные средства для лечения гриппа представляют собой крайне ограниченную группу лекарственных препаратов, причем для большинства из них известна резистентность к ним вирусов. Благодаря особенностям организации генома (отсутствие механизма коррекции ошибок репликации) и короткому жизненному циклу вирус гриппа обладает высокой скоростью мутаций. Как результат, антигенная структура вируса в высокой степени подвержена изменениям в результате селективного давления иммунной системы организма-хозяина. Кроме того, применение химиопрепаратов воспринимается вирусом как фактор селекции, в результате чего также происходит формирование устойчивых штаммов. Эти два процесса приводят к появлению вариантов вирусов, способных избегать как активности нейтрализующих антител, и тем самым ускользать от иммунного ответа организма, так и преодолевать действие химиопрепаратов, направленных на определенный этап репродукции вируса. При этом каждый тип вируса имеет свой механизм приспособления к химическому препарату [Ison M.G. Antivirals and resistance: influenza virus, *Current Opinion in Virology*, 2011, 563].

Известны ингибиторы нейраминидазы, зарегистрированные в России: Осельтамивир (Тамифлю) и Занамивир (Реленза), а также используемые в США: Перамивир (Рапиакта) и Ланинамивир (Инавир), которые действуют на этапе почкования вновь синтезированных вирионов гриппа из оболочки клетки, блокируя отщепление частиц вирусного потомства от поверхности клеток [Ison M.G. Clinical use of approved influenza antivirals: therapy and prophylaxis. // *Influenza Other Respir Viruses*. 2013, 7 Suppl 1, 7-13]. Кроме того, ингибиторы вирусной нейраминидазы препятствуют доступу вирионов к клеткам-мишеням, блокируя нейраминидазное расщепление мукополисахаридов слизи верхних дыхательных путей. Практика применения ингибиторов нейраминидазы в лечении гриппа показала, что высокая эффективность этой группы препаратов ограничена ранней стадией заболевания.

Известны также противогриппозные препараты другого механизма действия, например, препарат Ремантадин (α -метил-1-адамантилметиламина гидрохлорид) и Амантадин (1-аминоадамантан) [Davies, W.L.; Grunert, R.R.; Haff, R.F.; McGahen, J.W.; Neumayer, E.M; Paulshock, M.; Watts, J.C; Wood, T.R.; Hermann, E.C; Hoffmann, C.E. Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine) // *Science*. - 1964. - V. 144. P. 862]. Данные соединения блокируют белок M2 вируса гриппа, препятствуя тем самым

процессу расщепления гемагглютинаина, слиянию мембран вируса и лизосомальной вакуоли и процессу «раздевания» вируса [Scholtissek C., Quack G., Klenk H.D., Webster R.G. // *Antiviral Res.* 1998, V. 37, P. 83-95]. Механизм действия этих препаратов изучен достаточно полно [Cady S.D., Schmidt-Rohr K., Wang J., Soto C.S., DeGrado W.F., Hong M.H. Structure of the amantadine binding site of influenza M2 proton channels in lipid bilayers, *Nature*. 2010, 463, 689]. Адамантановые препараты значительно дешевле и проще в производстве, чем коммерчески доступные ингибиторы нейраминидазы, что делает их более доступными для лечения и профилактики гриппа среди населения. Однако в настоящее время в результате широкого использования адамтановых препаратов значительно утрачены их противовирусные свойства в отношении вирусов гриппа А. Тем не менее каркасные соединения остаются привлекательными в качестве основы для дизайна противовирусных препаратов. Так, известно средство дейтифорин (2-(1'-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан, являющееся одним из наиболее интересных препаратов на основе природных бициклических каркасных соединений - борнанов [Патент RU 2448692 С2, оп. 27.04.2012], а также недавно разработанный препарат камфецин (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанол) [Патент РФ № 2530554 от 22.04.2013].

В США зарегистрирован препарат балоксавирамарбоксил (Ксофлюза) – ингибитор эндонуклеазной активности полимеразного комплекса вируса гриппа (Yang T. Baloxavir Marboxil: The First Cap-dependent Endonuclease inhibitor for the treatment of influenza. *Ann Pharmacother.* 2019, 53, 7, 754–759).

В России и ряде других стран для контроля гриппа применяется препарат Арбидол (умифеновир), блокирующий фузогенную активность вирусного гемагглютинаина и препятствующий таким образом слиянию вирусной и клеточной мембран [Blaising, J., Polyak, S.J., Pécheur, E-I., Arbidolas a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Research* (2014), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.04.006>]. Помимо прямой противовирусной активности, он обладает интерферогенными свойствами, поэтому может применяться как для терапии, так и для профилактики гриппозной инфекции.

Недостатком препаратов на основе производных адамтана является невысокая противовирусная активность, вызванная резистентностью подавляющего большинства штаммов гриппа к этому препарату. Были также зарегистрированы

варианты вируса гриппа, резистентные к ингибиторам нейраминидазы, в частности, к наиболее распространенному препарату – Тамифлю. В основе резистентности лежат аминокислотные замены в каталитическом сайте NA или вблизи него. Так, например, мутация H274Y обеспечивает осельтамивир-устойчивость вирусов, несущих нейраминидазу подтипа N1, тогда как мутации E119V и R292K определяют резистентность подтипа N2 [McKimm-Breschkin J. L. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Resp. Viruses*. 2013, 7, Suppl. 1, 25.]. В целом, по данным CDC, распространенность вирусов, резистентных к осельтамивиру, в США в период, предшествующий пандемии, оставалась на низком уровне и не превышала 1 %, а в 2008–2009 гг. уровень резистентности к осельтамивиру вырос до 12 %, после чего число резистентных штаммов начало постепенно сокращаться. В пределах подтипа H1N1, однако, уровень осельтамивир-резистентности достиг практически 100% во всех регионах Земли [Okomo-Adhiambo M., Fry A. M., Su S. et al. Oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) pdm09 viruses, United States, 2013–14. *Emerg. Infect. Dis.* 2015, 21, 136].

Штаммы вируса, резистентные к новому препарату балоксавиру, также были выделены от пациентов, проходящих лечение этим препаратом (Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, et al. Influenza A (H1N1) pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. *Antiviral Res.* 2020, 180, 104828).

Таким образом, вирусы гриппа демонстрируют способность к выработке устойчивости к препаратам прямого противовирусного действия независимо от механизма их активности. Одним из способов преодоления такой резистентности является одновременное использование нескольких препаратов, направленных на разные вирусные мишени. В этом случае вероятность селекции вариантов вируса, обладающих устойчивостью к двум и более препаратам, многократно снижается. Несмотря на это, в ряде исследований показано формирование таких двойных мутантов, резистентных как к препаратам адамантанового ряда, так и к ингибиторам нейраминидазы [Sheu T.G., Fry A.M., Garten R.J. Dual Resistance to Adamantanes and Oseltamivir Among Seasonal Influenza A (H1N1) Viruses: 2008–2010. *Journal of Infectious Diseases* 2011, 203, 13].

Природа РНК-вирусов, гриппа и коронавируса, предполагает эффективность применения для базисной неспецифической терапии инфекций, вызванных ими, системного введения препаратов интерферона (виферон, интрон, реаферон и др.) с учетом

вызываемой ими астенизации. Эффективность местного применения растворов интерферона сомнительна и может рассматриваться при наличии локальной симптоматики (ринит, фарингит и т.п.). Применение индукторов интерферонов (амиксин, циклоферон, неовир и др.) предполагает формирование через 10-14 суток вторичной иммунодепрессии, что может в продолжающемся эпидемическом периоде привести к повторному инфицированию. К препаратам базисной противовирусной терапии относят средства направленного действия, воздействующие на ключевые вирусные процессы: репликацию вирусного генома (ремдезивир, триазавирин, фавипиравир и наиболее сильный, но и наиболее токсичный из препаратов данной группы рибавирин), активность вирусной нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир), протеолиз вирусных полипротеинов при помощи вирусспецифических протеаз (лопинавир, ритонавир, нельфинавир) [Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. *BioRxiv* 2020.04.06.026476 [Preprint]. 2020: [biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.026476v1](https://doi.org/10.1101/2020.04.06.026476v1)]. Антирепликативная активность прослежена для производного пурина изопринозина, проявляющего свою активность в отношении вирусов гриппа А и В типов.

Таким образом, биология вирусов гриппа и коронавирусов с неизбежностью обуславливает появление их новых пандемических штаммов, время возникновения, изменчивость генома и антигенные свойства которых предсказать невозможно. То есть, пандемии новых респираторных инфекций всегда будут начинаться в отсутствие средств специфической иммунной профилактики и терапии этих инфекций. Последнее предопределяет необходимость заблаговременного изыскания и разработки патогенетических средств и способов профилактики/терапии респираторных вирусных инфекций исходя из особенностей биологии коронавирусов и вирусов гриппа типа А.

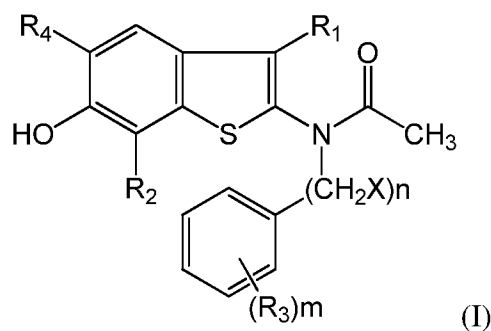
Для максимально полного и эффективного контроля над гриппозной инфекцией актуальной задачей является постоянная разработка и внедрение новых противовирусных препаратов, химически неродственных уже используемым в клинике и направленным на альтернативные мишени в жизненном цикле вируса.

Задача настоящего изобретения состоит в изыскании новых фармакологически активных соединений в отношении вирусных инфекций, прежде всего в отношении гриппа и коронавируса, в том числе, к штаммам, резистентным к существующим в настоящее время лекарственным препаратам, которые при этом имели бы низкую токсичность и не вызывали бы побочных эффектов у теплокровных живых организмов.

Технический результат – повышение эффективности противовирусных агентов, в том числе против резистентных штаммов вирусов, снижение токсичности противовирусных агентов, расширение арсенала противовирусных средств.

5 Данная задача решается, а технический результат достигается путем синтеза производных 2-ацетиламино-6-гидрокси-бензотиофена, соответствующими общей структурной формуле I.

10



где

R^1 представляет собой CN, COOH, COOAlk, CONHAlk, CON(Alk)₂, CONH₂;

15 R^2 представляет собой H, Hal, CH₂(NAlk)₂;

R^3 представляет собой Hal, Alk, OAlk, CF₃, или две близлежащие группы R^3 образуют группу -CH=CH-CH=CH-;

R^4 представляет собой H или Hal;

n=1-4; m=1-3;

20 X представляет собой водород или метил;

Hal представляет собой фтор, хлор или бром;

каждая группа Alk представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу имеющую от 1 до 4 атомов углерода, или

в группе N(Alk)₂ две группы Alk вместе с атомом азота, к которому они присоединены

25 образуют -(CH₂)₃₋₅-группу, в которой одна из указанных -CH₂- групп может быть замещена атомом азота или группой -N-CH₃.

Преимущественными являются соединения общей формулы (I), где R^1 это COOAlk или CONHAlk, в группе (CH₂X)_n X означает H, n равно 1.

Примерами таких соединений являются

соединение согласно формуле (I) где R^1 это COOMe, R^2 это H, Cl или $CH_2(NAlk)_2$ и $n=1$;

или соединение согласно формуле (I) где R^1 это CONHMe, R^2 это H, Cl или $CH_2(NAlk)_2$ и $n=1$;

5 или соединение согласно формуле (I) где R^1 это CN, R^2 это H, Cl или $CH_2(NAlk)_2$ и $n=1$;

Важнейшим отличием представленных соединений и их ключевой характеристикой является наличие при атоме азота во втором положении бензотиофена одновременно бензильного (замещенного бензильного) и ацетильного заместителя.

10 Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям соединений формулы I.

Термин «фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I)» означает соли неорганической или органической кислоты, или основания, которые обладают необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Эти соли могут
15 быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединения формулы (I) или приготовлены специально.

Фармацевтически приемлемые соли с кислотами характеризуются тем, что содержат терапевтически активные нетоксичные аддитивные солевые формы с кислотами, которые способны образовывать соединения формулы I. Указанные аддитивные соли с кислотами
20 могут быть получены обработкой соединения в виде оснований, представленных общей формулой I подходящими кислотами, например, неорганическими кислотами: галогенводородной кислотой, в частности хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной или фосфорной кислотой; органическими кислотами, например: уксусной кислотой, гидроксиуксусной кислотой,
25 протионовой кислотой, молочной кислотой, пировиноградной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, малеиновой или фумаровой кислотой, яблочной, винной или лимонной кислотой.

В случае, если соединение имеет свободную группу COOH, соединение может образовывать соли со щелочными металлами, например, натриевую соль.

30 Соединения могут быть получены и использованы в кристаллическом виде.

Соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли обладают противовирусной активностью и могут быть использованы при лечении заболеваний, вызванных вирусной инфекцией, в частности вызываемой РНК-содержащими

респираторными вирусами или коронавирусами. Соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для лечения или профилактики гриппа, например, гриппа А, и/или заболеваний, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, например, COVID-19.

5 Соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли исследованы в отношении патогенных вирусов и могут быть использованы для получения лекарственных средств на их основе для лечения или профилактики вирусных заболеваний, вызываемых РНК-содержащими респираторными вирусами или коронавирусами, в частности, например, вызываемых вирусом гриппа или коронавирусом SARS-CoV-2,
10 например, гриппа или COVID-19.

Задача настоящего изобретения также решается, а технический результат достигается созданием фармацевтической композиции, содержащей в эффективном количестве соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

15 «Фармацевтически приемлемые эксципиенты» означает применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или фармацевтические носители.

Фармацевтические носители означает носители, которые применяются в области фармацевтики при получении лекарственного средства. При получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения используют связующие вещества,
20 смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, бесцветные агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

Фармацевтическая композиция может быть использована в виде лекарственного
25 средства в форме таблетки, капсулы или в форме, пригодной для местного применения.

Фармацевтическая композиция может быть получена путем смешения активного компонента в эффективном количестве и соответствующего эксципиента.

Задача настоящего изобретения также решается, а технический результат достигается применением производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей
30 формулы I и их фармацевтически приемлемых солей, возможно в кристаллическом виде, или фармацевтической композиции на их основе для приготовления лекарственных средств для предупреждения и лечения заболеваний опосредованных вирусной инфекцией, вызываемых такими вирусами, как РНК-содержащими респираторными вирусами или

коронавирусами, в частности например, вызываемых вирусом гриппа или коронавирусом SARS-CoV-2. Заболеваниями в частности может быть грипп или COVID-19.

Задача настоящего изобретения решается, а технический результат достигается также созданием способа предупреждения или лечения заболевания, опосредованого вирусной инфекцией, включающий введение или нанесение субъекту производного 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей структурной формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе в эффективном количестве. Вирусной инфекцией может быть инфекция, вызываемая РНК-содержащими респираторными вирусами или коронавирусами, в частности, например, вызываемая вирусом гриппа или коронавирусом SARS-CoV-2.

Способ лечения с использованием соединения изобретения, фармацевтической композиции или лекарственного средства на их основе эффективен также к штаммам резистентным к существующим в настоящее время лекарственным препаратам.

В экспериментах *invitro* и *invivo* показана высокая активность представителей 2-ацетамид-6-гидрокси-бензотиофена формулы I в отношении вируса гриппа и коронавируса SARS-CoV-2.

Ниже показаны примеры получения соединений по изобретению. Примеры включают в себя конкретные варианты предлагаемого изобретения, но не ограничивают настоящее изобретение.

20

Примеры осуществления изобретения и реализации назначения

Материалы и методы

Все реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков (AlfaAesar, Acros, Химмед) и использованы без дополнительной очистки.

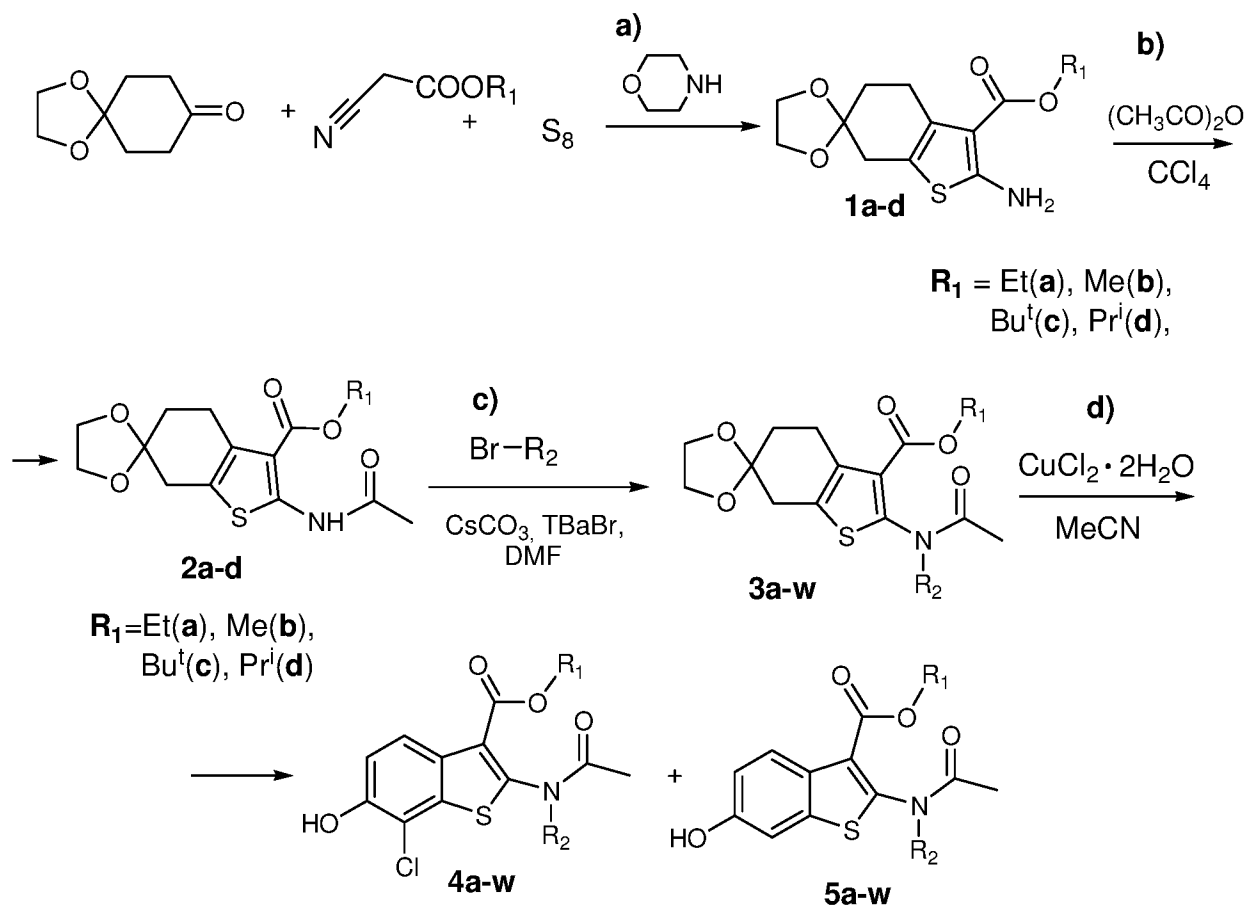
Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AC-300 (рабочая частота 300 МГц, ^1H) и Bruker AC-200 (рабочая частота 50 МГц, ^{13}C) в растворителях ДМСО- d_6 или CDCl_3 . Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно Me_4Si .

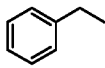
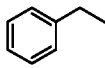
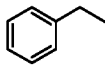
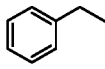
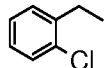
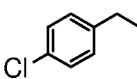
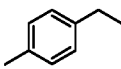
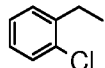
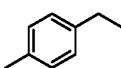
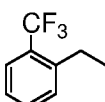
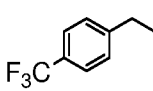
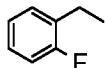
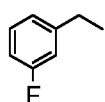
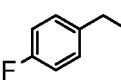
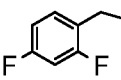
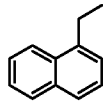
Масс-спектры соединений были записаны на квадрупольном масс-спектрометре Finnigan MAT INCO 50 (электронный удар, энергия ионизации 70 эВ) при прямом вводе образца в ионный источник.

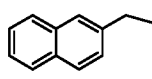
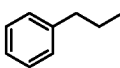
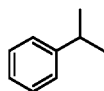
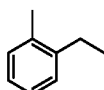
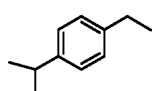
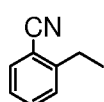
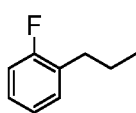
Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией была проведена на системе Agilent 1290 Infinity, состоящей из тройного квадрупольного масс-

- спектрометрического детектора Agilent 6460, бинарного насоса, дегазатора подвижной фазы, термостата колонок и автосемплера. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонке Agilent Eclipse Plus C18 RRHD (2.1 × 50 мм, 1.8 мкм) при температуре 40 °С. Объем вводимой пробы – 2 мкл. Подвижная фаза состояла из элюента
- 5 А: 0.1 % муравьиной кислоты / вода – и элюента В: 0.1 % муравьиной кислоты и 85 % ацетонитрила в воде. Градиентный режим: 0.0-3.0 мин: 60% В (разделение), 3.0-4.0 мин: 60 → 97% В (промывка и регенерация), 4.0-6.0 мин: 97% В, 6.0-6.1 мин: 97 → 60% В, 6.1-9.0 мин: 60% В. Скорость потока подвижной фазы составляла 0.4 мл/мин. Масс-спектрометрическое детектирование проводили при положительной ионизации.
- 10 Оптимальные параметры: напряжение на капилляре 3.5 кВ, газ-осушитель – азот, температура 350 °С и скорость потока – 12 л/мин. Чистота всех конечных соединений составила > 95 %.
- Элементный состав синтезированных соединений определен на CHNS-анализаторе Elemental Analyzer EURO EA.
- 15 Температуры плавления определены на Electrothermal 9001 и не откорректированы. Контроль над ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Merck KGaA TLC Silicagel 60 F₂₅₄. Пятна обнаруживали при облучении УФ-светом.
- Разделение смесей соединений осуществляли методом колоночной хроматографии (SiO₂,
- 20 0.006-0.2 мм (70-230 меш)).
- Выходы относятся к очищенным продуктам и не оптимизированы.

Общий метод синтеза 1.



	-R ₁	-R ₂
3-5a	Et	
3-5b	Me	
3-5c	Bu ^t	
3-5d	Pr ⁱ	
3-5e	Et	
3-5f	Et	
3-5g	Et	
3-5h	Me	
3-5i	Me	
3-5j	Me	
3-5k	Me	
3-5l	Me	
3-5m	Me	
3-5n	Me	
3-5o	Me	
3-5p	Me	

	-R ₁	-R ₂
3-5q	Me	
3-5r	Me	
3-5s	Me	
3-5t	Me	
3-5u	Me	
3-5v	Me	
3-5w	Me	

а) Получение производных 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилата **1a-d**.

Смесь 1,4-диоксоспиро[4.5]декан-8-она (40 ммоль), этилцианоацетата (40 ммоль) или метилцианоацетата (40 ммоль) или изопропилцианоацетата (40 ммоль) или трет-бутилцианоацетата (40 ммоль), серы (40 ммоль) и морфолина (40 ммоль) в 40 мл соответствующего спирта перемешивают 4 ч при температуре 45⁰С. Летучие вещества удаляют под вакуумом и остаток растворяют в 150 мл этилацетата. Раствор переносят в делительную воронку, промывают водой до pH 6.5, сушат сульфатом натрия, этилацетат упаривают.

Этил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат
1a. Выход 92%, масло. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 283.3444 [M]⁺ (57). C₁₃H₁₇NO₄S.

Метил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат
1b. Выход 84%. Мр. 101-3⁰С. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 269.3178 [M]⁺ (62). C₁₂H₁₅NO₄S.

Изопропил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат
1c. Выход 93%, масло. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 297.371 [M]⁺ (52). C₁₄H₁₉NO₄S.

Трет-бутил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат
1d. Выход 90%, масло. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 311.3976 [M]⁺ (49).
C₁₅H₂₁NO₄S.

б) Получение производных 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилата **2a-d**.

К суспензии соединения **1** (30 ммоль) в 80 мл четыреххлористого углерода добавляют уксусный ангидрид (60 ммоль) и кипятят 2 часа. Раствор упаривают под вакуумом, в полученный остаток добавляют воду и осадок отфильтровывают, промывают водой, метанолом или этанолом и диэтиловым эфиром.

Этил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5H-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат
2a. Выход: 80%. Мр. 128-130⁰С. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 325.3811 [M]⁺ (82). C₁₅H₁₉NO₅S.

Метил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 2b. Выход: 89%. Мр. 143-147°C. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 311.3545 [M]⁺ (87). C₁₄H₁₇NO₅S.

5 *Пропил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 2c.* Выход: 60%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 339.4077 [M]⁺ (78). C₁₆H₂₁NO₅S.

Трет-бутил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 2d. Выход: 59%. Мр. 129-133°C. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 353.4343 [M]⁺ (68). C₁₆H₂₁NO₅S.

10 с) Получение производных 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилата **3a-w**.

К раствору соединения **2** (10 ммоль) в 40 мл сухого диметилформаида добавляют карбонат цезия (15 ммоль), тетрабутиламмония бромид (15 ммоль) и соответствующий бензил
15 бромид (15 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре от 2 до 4 часов (контроль ТСХ в системе гексан:этилацетат 7:3). Добавляют 150 мл этилацетата и 200 мл воды. Органический слой еще раз промывают 100 мл воды. Сушат сульфатом натрия в течении 4х часов и этилацетат упаривают. Получают соединения **3**, большинство из которых являются маслами. Очистка методом колоночной хроматографии, в качестве
20 элюента используют хлороформ.

Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 3a. Выход: 70%. Мр. 66-70°C. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 415.5036 [M]⁺ (45). C₂₂H₂₅NO₅S.

25 *Метил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 3b.* Выход: 88%. Мр. 64-66°C. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 401.4771 [M]⁺ (34). C₂₁H₂₃NO₅S.

Изопропил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 3c. Выход: 64%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 429.5302
30 [M]⁺ (32). C₂₃H₂₇NO₅S.

Трет-бутил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 3d. Выход: 88%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 443.5568 [M]⁺ (34). C₂₄H₂₉NO₅S.

- Этил2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3e**. Выход: 82%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 449.9484
[M]⁺ (24). C₂₂H₂₄ClNO₅S.
- 5 Этил2-[ацетил(4-хлоробензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3f**. Выход: 93%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 449.9484
[M]⁺ (28). C₂₂H₂₄ClNO₅S.
- Этил2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3g**. Выход: 81%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 429.5302
[M]⁺ (35). C₂₃H₂₇NO₅S.
- 10 Метил2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3h**. Выход: 80%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 435.9218
[M]⁺ (38). C₂₁H₂₂ClNO₅S.
- Метил2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3i**. Выход: 87%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 415.503
15 [M]⁺ (22). C₂₂H₂₅NO₅S.
- Метил 2-[ацетил(2-трифторометилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-
бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3j**. Выход: 88%, масло. Mass (EI), m/z
($I_{relat.(\%)}$): 469.475 [M]⁺ (21). C₂₂H₂₂F₃NO₅S.
- Метил2-[ацетил(4-трифторометилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-
20 6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3k**. Выход: 85%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$):
469.475 [M]⁺ (24). C₂₂H₂₂F₃NO₅S.
- Метил2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3l**. Выход: 93%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 419.4675
[M]⁺ (29). C₂₁H₂₂FNO₅S.
- 25 Метил2-[ацетил(3-фторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3m**. Выход: 90%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 419.4675
[M]⁺ (28). C₂₁H₂₂FNO₅S.
- Метил2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3n**. Выход: 86%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 419.4675
30 [M]⁺ (25). C₂₁H₂₂FNO₅S.
- Метил2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3o**. Выход: 87%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 437.458
[M]⁺ (17). C₂₁H₂₁F₂NO₅S.

- Метил-2-[ацетил(1-нафтилметил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3p**. Выход: 92%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 451.5357 [M]⁺ (19). C₂₅H₂₅NO₅S.
- 5 Метил-2-[ацетил(2-нафтилметил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3q**. Выход: 93%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 451.5357 [M]⁺ (15). C₂₅H₂₅NO₅S.
- Метил-2-[ацетил(2-фенилэтил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3r**. Выход: 75%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 415.5036 [M]⁺ (23). C₂₂H₂₅NO₅S.
- 10 Метил-2-[ацетил(1-фенилэтил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3s**. Выход: 87%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 415.5036 [M]⁺ (22). C₂₂H₂₅NO₅S.
- Метил-2-[ацетил(2-метилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3t**. Выход: 84%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 415.503 [M]⁺ (20). C₂₂H₂₅NO₅S.
- 15 Метил-2-[ацетил(4-изопропилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3u**. Выход: 91%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 443.5568 [M]⁺ (18). C₂₄H₂₉NO₅S.
- Метил-2-[ацетил(2-цианобензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3v**. Выход: 89%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 428.5024 [M]⁺ (22). C₂₂H₂₄N₂O₅S.
- 20 Метил-2-[ацетил(2-фторофенилэтил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3w**. Выход: 69%, масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 435.51 [M]⁺ (23). C₂₂H₂₄FNO₅S.
- 25

d) Получение производных метил-2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата **4a-w** иметил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата **5a-w**.

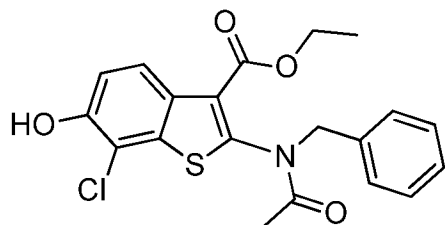
- 30 К раствору соединения **3** (10 ммоль) в 70 мл ацетонитрила добавляют дигидрат хлорида меди II (20 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре от 2 до 4 часов (контроль по ТСХ в системе дихлорметан:этилацетат 19:1). Реакционную массу обрабатывают 80 мл 2Н раствора HCl, 50 мл воды и 200мл этилацетата. Органический слой промывают водой

до pH 6-7. Этилацетат удаляют под вакуумом. Полученное масло представляет собой смесь продуктов реакции **4a-w** и **5a-w**, которые выделяют в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии (используют систему дихлорметан:этилацетат 19:1).

5

Пример 1.

Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4a**.



10

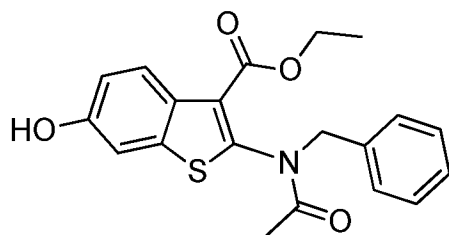
Выход: 20%.

Мр. 151-155 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 403.88 $[M]^+$ (40). $C_{20}H_{18}ClNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.85 – 2.11 (br s, 3H, CH_3CO), 4.20 (br q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 4.87 (br s, 2H, NCH_2Ph), 7.07 – 7.43 (m, 6H, C_6H_5 , H5), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.54 (s, 1H, OH).

15

Пример 2.

Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5a**.



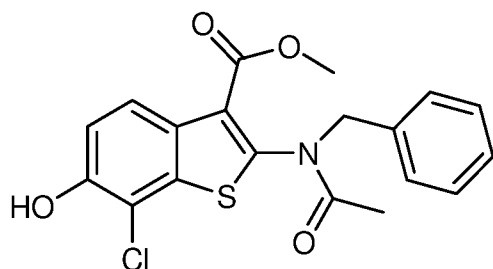
20

Выход: 39%. Мр. 146-148 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 369.4352 $[M]^+$ (38). $C_{20}H_{19}NO_4S$. 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 4.17 (br s, 2H, CH_3CH_2), 4.56 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $NCHPh$), 5.08 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $NCHPh$), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H, H5), 7.11 – 7.38 (m, 6H, C_6H_5 , H7), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.86 (s, 1H, OH).

25

Пример 3.

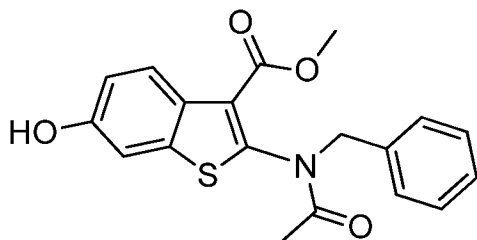
Метил 2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4b**.



- 5 Выход: 22%. Мр. 218-222 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 389.8534 $[M]^+$ (45). $C_{19}H_{16}ClNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (br s, 1H, NCH_2), 4.99 (br s, 1H, NCH_2), 7.05 – 7.30 (m, 6H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.70 (s, 1H, OH).

Пример 4.

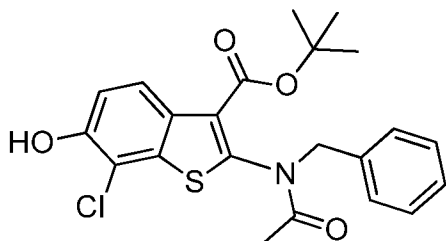
- 10 Метил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5b**.



- 15 Выход: 35%. Мр. 165-167 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 355.4086 $[M]^+$ (50). $C_{19}H_{17}NO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (br s, 1H, NCH_2), 4.99 (br s, 1H, NCH_2), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.13 – 7.32 (m, 6H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.86 (s, 1H, OH).

Пример 5.

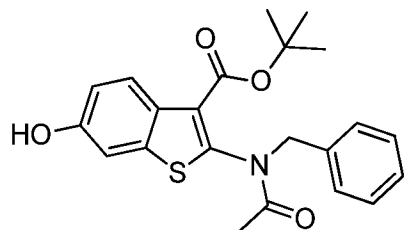
- 20 Трет-бутил 2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4c**.



Выход: 19%. Мр. 200-205 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 431.9331 $[M]^+$ (31). $C_{22}H_{22}ClNO_4S$.
 1H NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.50 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 4.31 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.05 – 7.40 (m, 6H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.8 (s, $J =$
 5 2.4 Hz, 1H, OH).

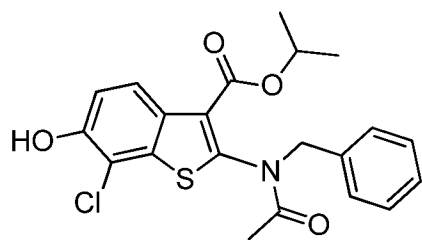
Пример 6.

Трет-бутил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5c.



10
 Выход: 10%. Мр. 185-190 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 397.4884 $[M]^+$ (34). $C_{22}H_{23}NO_4S$.
 1H NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 4.28 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H, H5), 7.11 – 7.42 (m, 6H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.87 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H, OH).

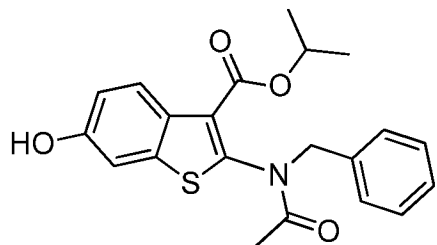
15
Пример 7.
Изопропил 2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4d.



20
 Выход: 20%. Мр. 164-168 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 417.9065 $[M]^+$ (35). $C_{21}H_{20}ClNO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 1.96 (s, 3H, CH_3CO), 4.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1HNCH $_2$), 5.13 (hept, $J = 6.2$ Hz, CHO), 5.27 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, NCH $_2$), 7.44 – 7.08 (m, 6H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 10.72 (s, 1H, OH).

25
Пример 8.

Изопротил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5d**.

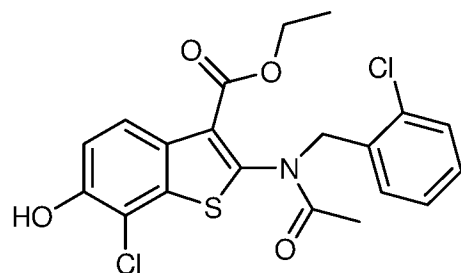


Выход: 11%. Мр. 126-130 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 383.4618 $[M]^+$ (44). $C_{21}H_{21}NO_4S$.

- 5 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 2.01 (s, 3H, CH_3CO), 4.37 (brs, 1H, NCH_2), 5.11 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H, CHO), 5.28 (br s, 1H, NCH_2), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.10 – 7.43 (m, 6H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.85 (s, 1H, OH).

Пример 9.

- 10 Этил 2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4e**.

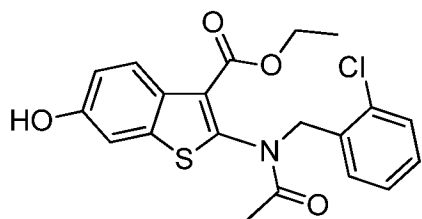


Выход: 15%. Мр. 174-178°С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 438.3247 $[M]^+$ (55). $C_{20}H_{17}Cl_2NO_4S$.

- 15 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.00 (s, 3H, CH_3CO), 4.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 4.68, 5.25 (br s, 2H, NCH_2), 7.17 (d, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H, H5), 7.25 – 7.48 (m, 4H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.22 (br s, 1H, OH).

Пример 10.

Этил 2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5e**.



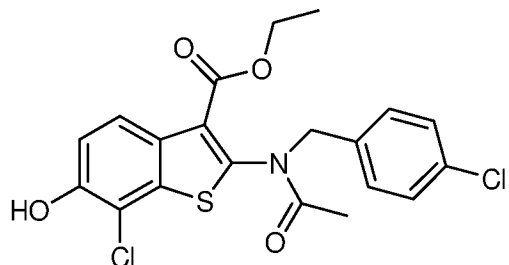
- 20 Выход: 24%. Мр. 176-180 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 403.88 $[M]^+$ (50). $C_{20}H_{18}ClNO_4S$.

1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 4.27 (q,

$J = 7.2$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 4.98 (brs, 2H, NCH_2), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H, H5), 7.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H7), 7.26 – 7.42 (m, 4H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.70 (s, 1H, OH).

Пример 11.

- 5 *Этил 2-[ацетил(4-хлоробензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4f.*

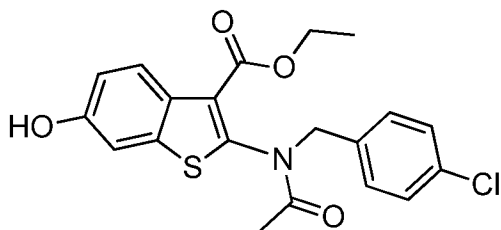


Выход: 11%. Мр. 174-176 °С. Mass (EI), m/z ($I_{\text{relat.}}(\%)$): 438.3247 $[\text{M}]^+$ (43). $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 4.19 (br. s, 2H, CH_2O), 4.70 (s, 1H, NCH_2), 4.90 (s, 1H, NCH_2), 7.11 – 7.25 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.22 (s, 1H, OH).

Пример 12.

- 15 *Этил 2-[ацетил(4-хлоробензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5f.*

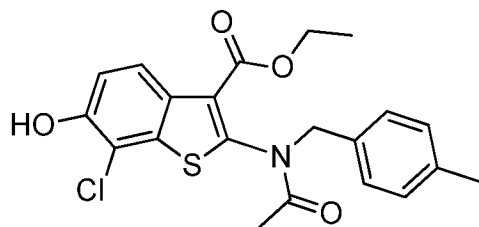


Выход: 45%. Мр. 172-176 °С. Mass (EI), m/z ($I_{\text{relat.}}(\%)$): 403.88 $[\text{M}]^+$ (40). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 4.19 (br. s, 2H, CH_2O), 4.60 (s, 1H, NCH_2), 5.02 (s, 1H, NCH_2), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.20 – 7.29 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.84 (s, 1H, OH).

Пример 13.

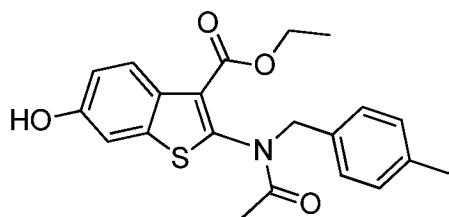
- 25 *Этил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4g.*



Выход: 22%. Мр. 170-172 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 417.9065 $[M]^+$ (40). $C_{21}H_{22}ClNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 2.26 (s, 3H, CH_3Ph), 4.17 (br. s, 2H, CH_3CH_2), 4.61 (s, 1H, NCH_2), 4.97 (s, 1H, NCH_2), 7.09 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.67 (s, 1H, OH).

Пример 14.

Этил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5g**.



10

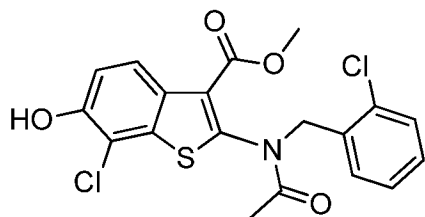
Выход: 20%. Мр. 145-147 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 383.4618 $[M]^+$ (38). $C_{21}H_{21}NO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 2.26 (s, 3H, CH_3Ph), 4.17 (br. s, 2H, CH_3CH_2), 4.50 (s, 1H, NCH_2), 5.05 (s, 1H, NCH_2), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H7), 7.11-7.30 (m, 5H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.97 (s, 1H, OH).

15

Пример 15.

Метил 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4h**.

20

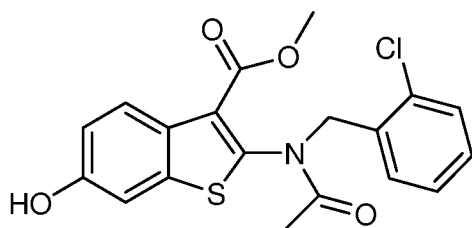


Выход: 45%. Мр. 229-233 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 424.2981 $[M]^+$ (60). $C_{19}H_{15}Cl_2NO_4S$.
 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97 (s, 3H, CH_3CO), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 5.42 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.25 – 7.45 (m, 4H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.59 (s, 1H, OH).

5

Пример 16.

Метил 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5h**.

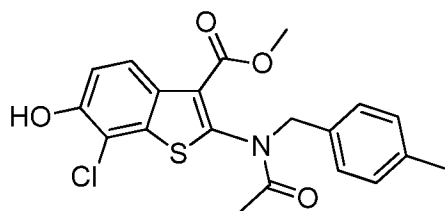


Выход: 2%. Мр. 220-224 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 389.8534 $[M]^+$ (68). $C_{19}H_{16}ClNO_4S$.
 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97 (s, 3H, CH_3CO), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.96 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.25 – 7.45 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H7), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.65 (s, 1H, OH).

10

15 **Пример 17.**

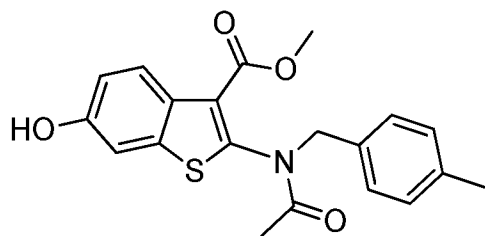
Метил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4i**.



20 Выход: 22%. Мр. 195-197 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 403.88 $[M]^+$ (45). $C_{20}H_{18}ClNO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 2.26 (s, 3H, CH_3Ar), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCH_2), 4.94 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCH_2), 7.06 – 7.11 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 8.04 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H, H4), 10.72 (s, 1H, OH).

25 **Пример 18.**

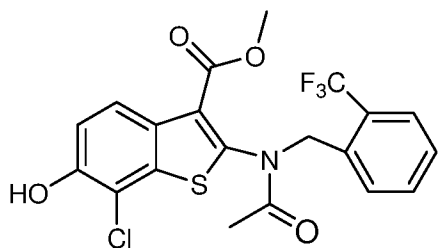
Метил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5i**.



Выход: 20%. Мр. 160-164 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 369.4352 $[M]^+$ (50). $C_{20}H_{19}NO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 2.26 (s, 3H, CH_3Ar), 3.72 (s, 3H, OCH_3),
 5 4.54 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCH_2), 4.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCH_2), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H,
 H5), 7.06 – 7.14 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H7), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.88 (s, 1H,
 OH).

Пример 19.

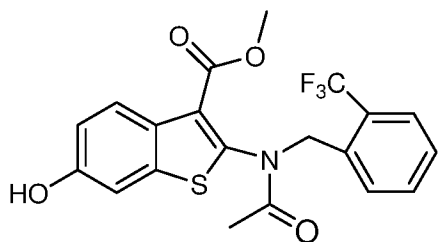
10 Метил 2-[ацетил(2-трифторометилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-
 карбоксилат 4j.



Выход: 41%. Мр. 182-186 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 457.8513 $[M]^+$ (55). $C_{20}H_{15}ClF_3NO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.90 (d, 2H, NCH_2),
 15 7.20-7.67 (m, 5H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.70 (s, 1H, OH).

Пример 20.

Метил 2-[ацетил(2-трифторометилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-
 карбоксилат 5j.

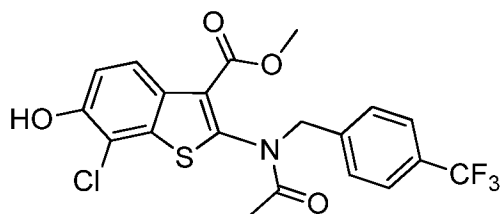


20 Выход: 20%. Мр. 165-169 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 423.4066 $[M]^+$ (60). $C_{20}H_{16}F_3NO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (brs, 1H, NCH_2),

5.02 (brs, 1H, NCH₂), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H, H₅), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₇), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{1'}, H_{4'}), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{2'}, H_{3'}), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₄), 9.68 (s, 1H, OH).

5 Пример 21.

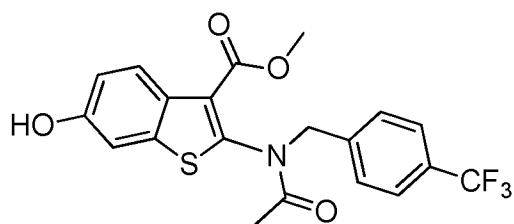
Метил 2-[ацетил(4-трифторометилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4к.



10 Выход: 35%. Мр. 176-180 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 457.8513 [M]⁺ (55). C₂₀H₁₅ClF₃NO₄S. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.98 (s, 3H, CH₃CO), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.93 (m, 2H, NCH₂), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{1'}, H_{5'}), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{2'}, H_{4'}), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₄), 10.74 (s, 1H, OH).

15 Пример 22.

Метил 2-[ацетил(4-трифторометилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5к.

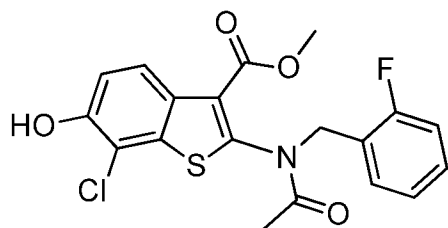


20 Выход: 17%. Мр. 171-175 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 423.4066 [M]⁺ (58). C₂₀H₁₆F₃NO₄S. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.96 (s, 3H, CH₃CO), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (brs, 1H, NCH₂), 5.05 (brs, 1H, NCH₂), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₇), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{1'}, H_{5'}), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{2'}, H_{4'}), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₄), 9.88 (s, 1H, OH).

25

Пример 23.

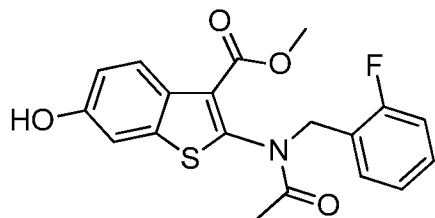
Метил 2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4l**.



- 5 Выход: 25%. Мр. 229-232 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 407.8438 $[M]^+$ (45). $C_{19}H_{15}ClFNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97 (s, 3H, CH_3CO), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2), 4.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2), 6.97–7.43 (m, 5H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.73 (s, 1H, OH).

10 **Пример 24.**

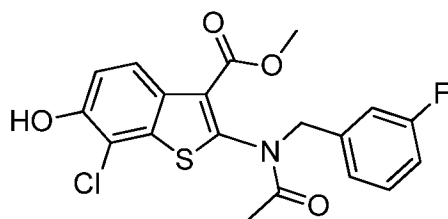
Метил 2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5l**.



- Выход: 41%. Мр. 165-167 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 374.3991 $[M]^+$ (50). $C_{19}H_{16}FNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (s, 1H, NCH_2), 4.99 (s, 1H, NCH_2), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.04–7.17 (m, 2H), 7.23–7.39 (m, 3H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.90 (s, 1H, OH).

Пример 25.

- 20 Метил 2-[ацетил(3-фторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4m**.

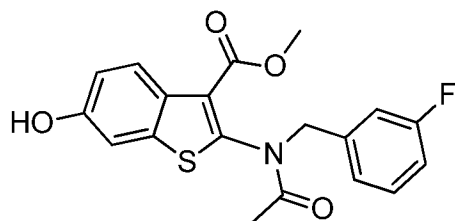


Выход: 35%. Мр. 152-155 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 407.8438 $[M]^+$ (20). $C_{19}H_{15}ClFNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.77 (s, 1H, NCH_2), 4.94 (s, 1H, NCH_2), 7.07 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.29 – 7.39 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.70 (s, 1H, OH).

5

Пример 26.

Метил 2-[ацетил(3-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5m**.

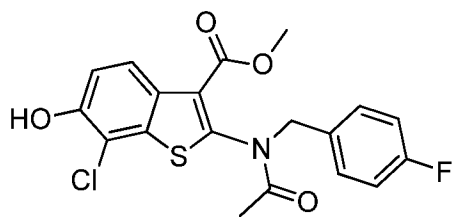


10 Выход: 30%. Мр. 145-150 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 374.3991 $[M]^+$ (18). $C_{19}H_{16}FNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96 (s, 3H, CH_3CO), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.68 (s, 1H, NCH_2), 4.99 (s, 1H, NCH_2), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 – 7.07 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H5), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H7), 7.27 – 7.40 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.88 (s, 1H, OH).

15

Пример 27.

Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4n**.

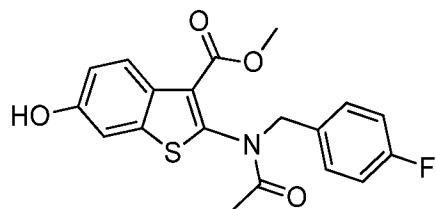


20

Выход: 27%. Мр. 233-235 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 407.8438 $[M]^+$ (19). $C_{19}H_{15}ClFNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (br s, 2H, NCH_2), 7.37 – 6.97 (m, 5H), 8.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.69 (s, 1H, OH).

Пример 28.

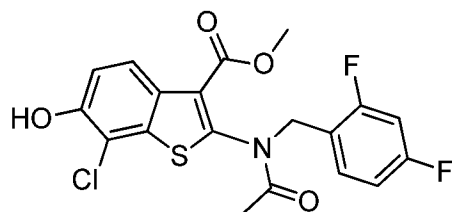
Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5n**.



Выход: 29%. Мр. 198-202 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 374.3991 $[M]^+$ (22). $C_{19}H_{16}FNO_4S$.
 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (d, $J = 13.1$ Hz,
 5 1H, NCH_2), 4.95 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, NCH_2), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H, H5), 7.10 (t, $J = 8.7$
 Hz, 2H, H3', H5'), 7.19 – 7.29 (m, 3H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.91 (s, 1H, OH).

Пример 29.

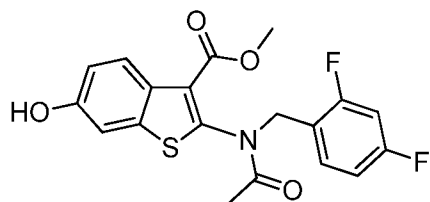
Метил 2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-
 10 карбоксилат 4о.



Выход: 41%. Мр. 205-210 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 425.8343 $[M]^+$ (20). $C_{19}H_{14}ClF_2NO_4S$.
 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.88 (brs, 2H,
 15 NCH_2Ph), 7.02 (tdd, $J = 8.5, 2.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5),
 7.33 (td, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H, H6'), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.78 (s, 1H, OH).

Пример 30.

Метил 2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5о.

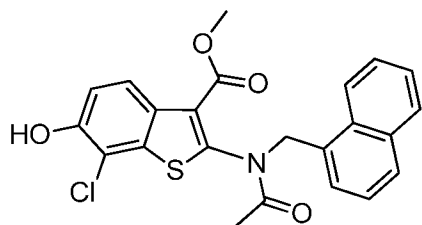


Выход: 15%. Мр. 178-180 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 391.3895 $[M]^+$ (24). $C_{19}H_{15}F_2NO_4S$. 1H
 20 NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (d, $J = 13.0$ Hz,

1H, NCH₂Ph), 4.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, NCH₂Ph), 6.85– 7.44 (m, 5H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H4), 9.92 (s, 1H, OH).

Пример 31.

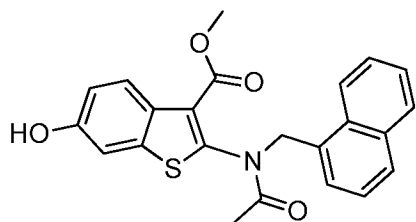
5 Метил 2-[ацетил(1-нафтилметил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4p**.



Выход: 28%. Мр. 210-212 °С. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 439.9121 [M]⁺ (35). C₂₃H₁₈ClNO₄S.
 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.99 (s, 3H, CH₃CO), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (brs, 2H, NCH₂),
 10 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 6.8, 6.4, 3.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* =
 8.2 Hz, 1H), 7.91 – 7.99 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H4), 10.68 (s, 1H, OH).

Пример 32.

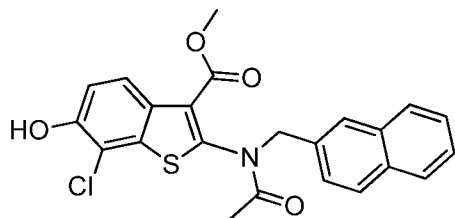
Метил 2-[ацетил(1-нафтилметил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5p**.



15 Выход: 22%. Мр. 198-202 °С. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 405.4673 [M]⁺ (42). C₂₃H₁₉NO₄S.
 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.96 (s, 3H, CH₃CO), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 5.20 (d, *J* = 14.0 Hz,
 1H, NCH₂), 5.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, NCH₂), 6.93 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, H5), 7.12 (d, *J* = 7.0
 20 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H7), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.60 (m, 2H), 7.83 (d, *J* =
 8.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H4), 9.86 (s,
 1H, OH).

Пример 33.

25 Метил 2-[ацетил(2-нафтилметил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4q**.

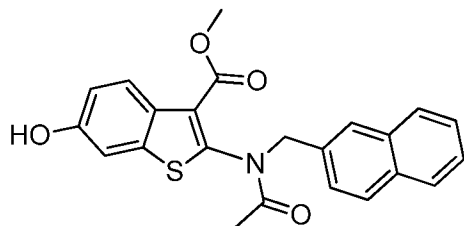


Выход: 24%. Мр. 185-190 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 439.9121 $[M]^+$ (40). $C_{23}H_{18}ClNO_4S$.

1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00 (s, 3H, CH_3CO), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, NCH_2), 5.15 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, NCH_2), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.53 (m, 2H), 7.69 (s, 1H, H2'), 7.85 (dt, $J = 13.5, 5.3$ Hz, 3H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.72 (s, 1H, OH).

Пример 34.

10 Метил 2-[ацетил(2-нафтлметил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5q.

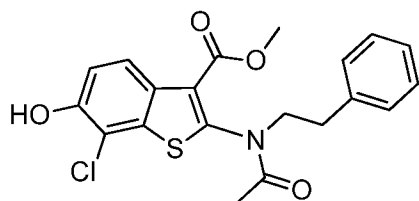


Выход: 23%. Мр. 200-202 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 405.4673 $[M]^+$ (38). $C_{23}H_{19}NO_4S$.

1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.76 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, NCH_2), 5.23 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, NCH_2), 6.96 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.52 (m, 2H), 7.68 (s, 1H, H2'), 7.78 – 7.91 (m, 3H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.86 (s, 1H, OH).

Пример 35.

20 Метил 2-[ацетил(2-фенилэтил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4r.



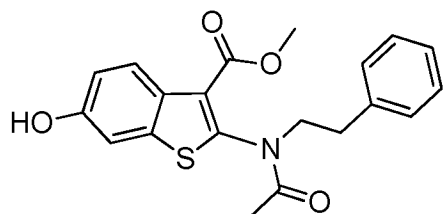
Выход: 9%. Мр. 150-155 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 403.88 [M]⁺ (53). C₂₀H₁₈ClNO₄S.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3H, CH₃CO), 2.64 – 3.00 (m, 3H, PhCH₂, NCH), 3.58 – 3.76 (m, 1H, NCH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.93 – 4.12 (m, 1H, NCH), 7.07 – 7.40 (m, 6H), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.79 (s, 1H, OH).

5

Пример 36.

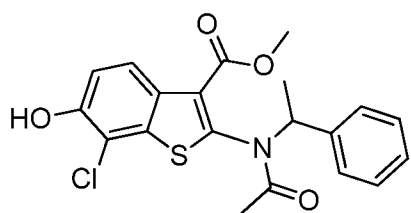
Метил 2-[ацетил(2-фенилэтил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5r.



- 10 Выход: 11%. Мр. 190-194 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 369.4352 [M]⁺ (59). C₂₀H₁₉NO₄S. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88 (s, 3H, CH₃CO), 2.84 (s, 2H, PhCH₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.02 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.12 – 7.36 (m, 6H), 8.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.02 (s, 1H, OH).

15 Пример 37.

Метил 2-[ацетил(1-фенилэтил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4s.

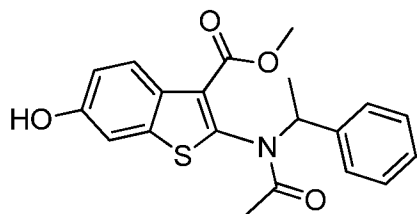


- 20 Выход: 8%. Мр. 195-200 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 403.88 [M]⁺ (66). C₂₀H₁₈ClNO₄S. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH₃CH), 1.91 (s, 3H, CH₃CO), 3.48 (s, 1H, OCH₃), 3.90 (s, 2H, OCH₃), 6.07 (brq, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH₃CH), 7.45 – 7.05 (m, 6H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.4H, H4), 8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.6H, H4), 10.75 (s, 1H, OH). (Mixture of stereoisomers).

25

Пример 38.

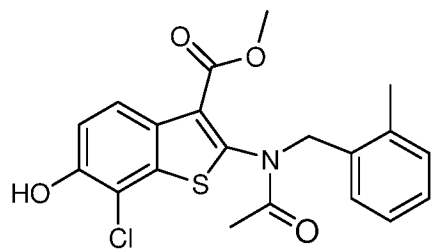
Метил 2-[ацетил(1-фенилэтил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5s.



Выход: 14%. Мр. 152-157 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 369.4352 $[M]^+$ (64). $C_{20}H_{19}NO_4S$.
 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_3CH), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_3CH), 1.90 (s, 3H, CH_3CO), 3.47 (s, 1H, OCH_3), 3.89 (s, 2H, OCH_3), 6.04 (brq, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_3CH), 7.08 – 7.43 (m, 6H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.4H, H4), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.6H, H4), 9.90 (s, 1H, OH).(смесь стереоизомеров).

Пример 39.

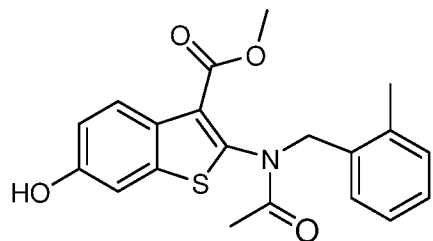
Метил 2-[ацетил(2-метилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4t.



Выход: 28%. Мр. 182-184 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 403.88 $[M]^+$ (38). $C_{20}H_{18}ClNO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95 (s, 3H, CH_3CO), 2.25 (s, 3H, CH_3Ar), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCH_2), 4.94 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCH_2), 7.12 – 7.20 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 8.12 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H, H4), 10.72 (s, 1H, OH).

Пример 40.

Метил 2-[ацетил(2-метилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5t.

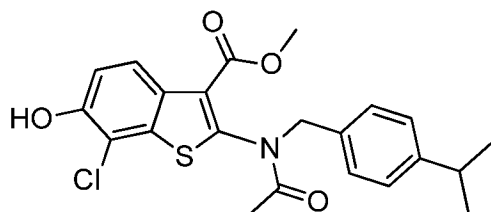


Выход: 26%. Мр. 164-168 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 369.4352 $[M]^+$ (40). $C_{20}H_{19}NO_4S$.
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 2.26 (s, 3H, CH_3Ar), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCH_2), 5.02 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCH_2), 6.99 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H,

H5), 7.06 – 7.14 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H7), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.88 (s, 1H, OH).

Пример 41.

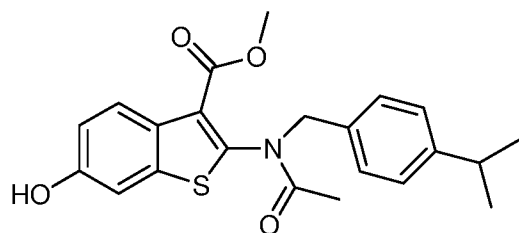
- 5 Метил 2-[ацетил(4-изопропилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **4и**.



- 10 Выход: 8%. Мр. 183-186 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 431.9331 $[M]^+$ (50). $C_{22}H_{22}ClNO_4S$. 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $(CH_3)_2$), 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 2.82 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.72 (s, 3H, OCH3), 4.60 (br s, 1H, NCH₂), 4.80 (br s, 1H, NCH₂), 7.00 – 7.20 (m, 5H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 10.2 (s, 1H, OH).

15 Пример 42.

- Метил 2-[ацетил(4-изопропилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5и**.

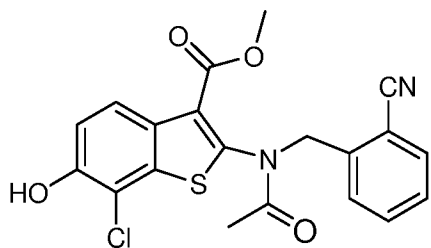


- 20 Выход: 30%. Мр. 141-145 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 397.4884 $[M]^+$ (59). $C_{22}H_{23}NO_4S$. 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $(CH_3)_2$), 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 2.82 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.72 (s, 3H, OCH3), 4.65 (br s, 1H, NCH₂), 4.82 (br s, 1H, NCH₂), 6.98 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.00 – 7.20 (m, 4H), 7.25 (s, 1H, H7), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 9.88 (s, 1H, OH).

25

Пример 43.

Метил 2-[ацетил(2-цианобензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4v.

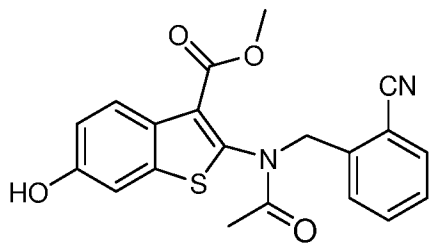


Выход: 28%. Мр. 204-208 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 414.8629 $[M]^+$ (35). $C_{20}H_{15}ClN_2O_4S$.

5 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97 (s, 3H, CH_3CO), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2), 4.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2), 7.01–7.47 (m, 5H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.81 (s, 1H, OH).

Пример 44.

10 Метил 2-[ацетил(2-цианобензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5v.

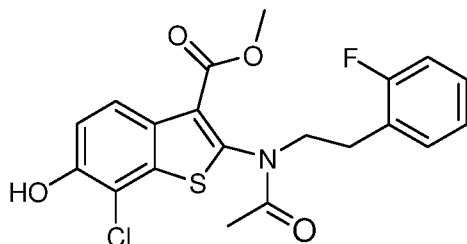


Выход: 38%. Мр. 168-172 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 380.4181 $[M]^+$ (54). $C_{20}H_{16}FN_2O_4S$.

15 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (s, 3H, CH_3CO), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.88 (s, 1H, NCH_2), 5.10 (s, 1H, NCH_2), 7.05 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.08–7.20 (m, 2H), 7.28–7.44 (m, 3H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 9.88 (s, 1H, OH).

Пример 45.

Метил 2-[ацетил(2-фторфенилэтил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4w.



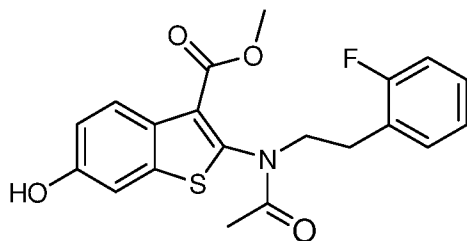
20 Выход: 15%. Мр. 172-174 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 421.8704 $[M]^+$ (43). $C_{20}H_{17}ClFNO_4S$.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (s, 3H, CH₃CO), 2.66 – 3.02 (m, 2H, PhCH₂, NCH₂), 3.59 – 3.78 (m, 1H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.94 – 4.13 (m, 1H, NCH₂), 7.09 – 7.43 (m, 5H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₄), 10.79 (s, 1H, OH).

5

Пример 46.

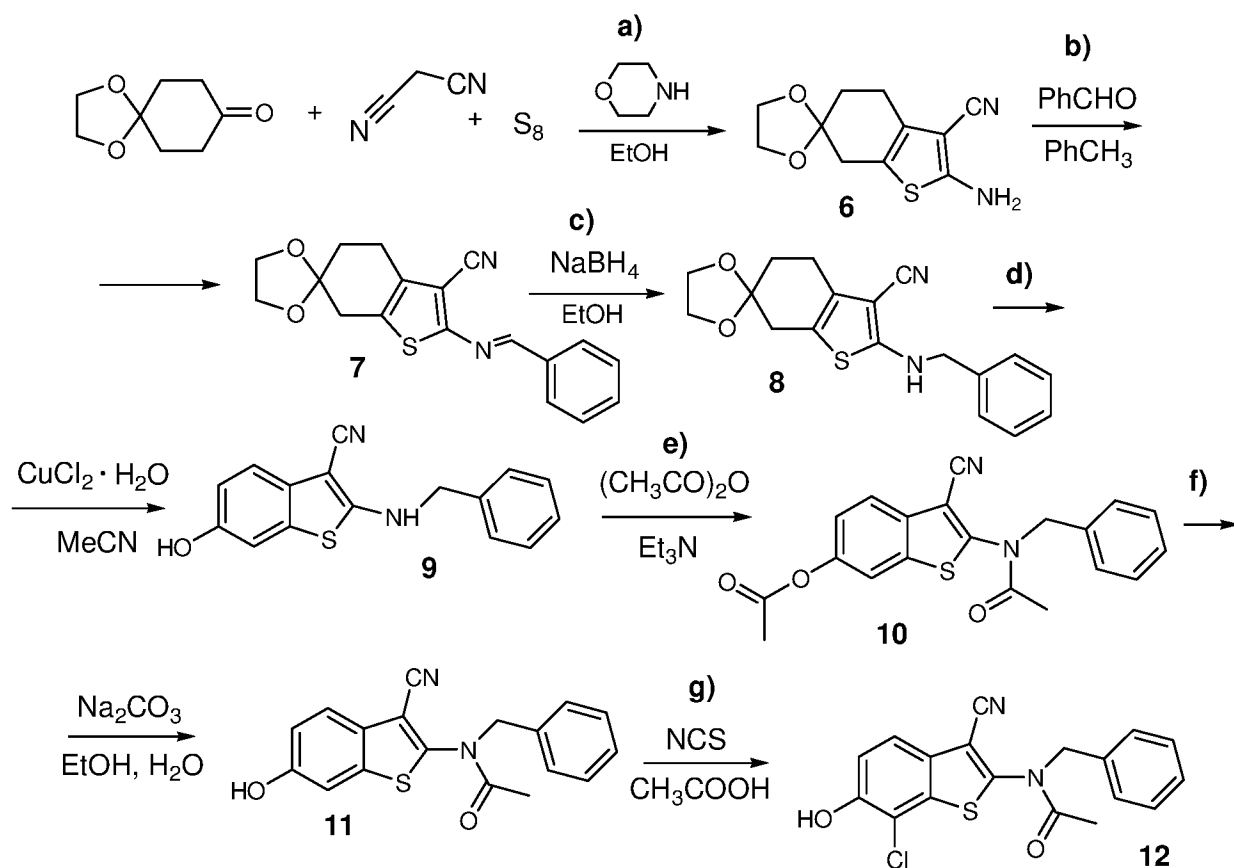
Метил 2-[ацетил(2-фторфенилэтил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат
5w.



10 Выход: 12%. Мр. 183-185 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 387.4257 [M]⁺ (49). C₂₀H₁₈FNO₄S. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88 (s, 3H, CH₃CO), 2.86 (s, 2H, PhCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H₅), 7.14 – 7.38 (m, 5H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₄), 10.00 (s, 1H, OH).

15

Общий метод синтеза 2.



a) Получение 2-амино-4,7-дигидро-5H-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбонитрила **6**.

5 Смесь 1,4-диоксоспиро[4.5]декан-8-он (6.24 г, 40 ммоль), малононитрила (2.64 г, 40 ммоль), серы (1.28 г, 40 ммоль) и морфолина (3.40 мл, 40 ммоль) в 40 мл этанола перемешивают 2 ч при температуре 70⁰С и охлаждают. Выпавший осадок фильтруют, промывают этанолом и кристаллизуют из смеси толуол-ацетон. Выход: 71%. Мр. 193-195 °С. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 236.2913 [M]⁺ (73). C₁₁H₁₂N₂O₂S.

10

b) Получение 2-((1E)-фенилметиленамино)-4,7-дигидро-5H-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбонитрила **7**.

При перемешивании в 70 мл толуола кипятят 1 ч с насадкой для отделения воды соединение **6** (7.08 г, 30.0 ммоль), бензальдегид (3.45 г, 33.0 ммоль) и 0.1 гр-TsOH. Тoluол упаривают до объема ~20 мл, осадок фильтруют, промывают толуолом и гексаном.

15

Выход: 90%. Мр. 137-139 °С. Mass (EI), *m/z* (*I*_{relat.}(%)): 324.3979 [M]⁺ (36). C₁₈H₁₆N₂O₂S.

c) Получение 2-(бензиламино)-4,7-дигидро-5H-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбонитрила **8**.

Суспензию соединения **7** (3.24 г, 10 ммоль) и боргидрида натрия (0.380 г, 10 ммоль) перемешивают в 50 мл этанола при комнатной температуре 15 мин и затем 30 мин при 50°C. Этанол упаривают до объема 15 мл, к остатку приливают 20 мл воды, осадок фильтруют, промывают 30% этанолом и водой.

5 Выход: 88%. Мр. 134-136 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 326.4138 [M]⁺ (46). C₁₈H₁₈N₂O₂S.

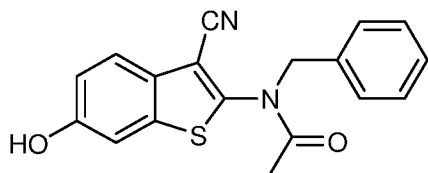
d) Получение 2-(бензиламино)-6-гидрокси-1-бензотифен-3-карбонитрила **9**.

К смеси соединения **8** (9.78 г, 30.0 ммоль) и CuCl₂·2H₂O (10.2 г, 60.0 ммоль) приливают 200 мл ацетонитрила. Суспензию перемешивают при комнатной температуре 45 мин и к реакционной массе прибавляют 330 мл 0.05M соляной кислоты и 330 мл этилацетата. Водный слой отделяют, экстракт промывают водой (3x200 мл) до pH~6.5 и сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают, к остатку приливают 30 мл смеси хлороформ – ацетон (20:1), выпавший осадок размешивают, фильтруют и промывают хлороформом. Выход: 39%. Мр. 167-169 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 280.3454 [M]⁺ (53). C₁₆H₁₂N₂O₂S.

15 e) Получение 2-[ацетил(бензил)амино]-3-циано-1-бензотиофен-6-ил ацетата **10**.
При перемешивании кипятят 30 мин соединение **9** (2.80 г, 10.0 ммоль) в 15 мл уксусного ангидрида и 2 мл триэтиламина. Уксусный ангидрид разлагают водой. Реакционную массу упаривают, остаток растворяют в этилацетате и промывают водой. Раствор сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают, остаток в виде масла используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 94%. масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 364.4187 [M]⁺ (39). C₂₀H₁₆N₂O₃S.

Пример 47.

25 *N*-бензил- *N*-(3-циано-6-гидрокси-1-бензотиофен-2-ил)ацетамид **11**.



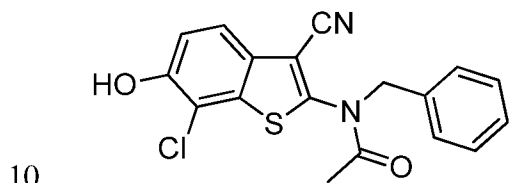
Метод f) К раствору 6 г карбоната натрия в 20 мл воды прибавляют соединение **10** (3.64 г, 10.0 ммоль) в 40 мл этанола. Суспензию кипятят при перемешивании 30 мин. Летучие вещества удаляют под вакуумом. К остатку прибавляют этилацетат и воду, смесь

30 вещества удаляют под вакуумом. К остатку прибавляют этилацетат и воду, смесь

перемешивают, водный слой отделяют, экстракт промывают водой до pH~6.5 и сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают, остаток в виде масла используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 88%. масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 322.3820 [M]⁺ (50). C₁₈H₁₄N₂O₂S. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (br.s, 3H, CH₃CO), 4.98 (br s, 2H, NCH₂), 7.04 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, H5), 7.16 – 7.46 (m, 6H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 10.07 (s, 1H, OH).

Пример 48.

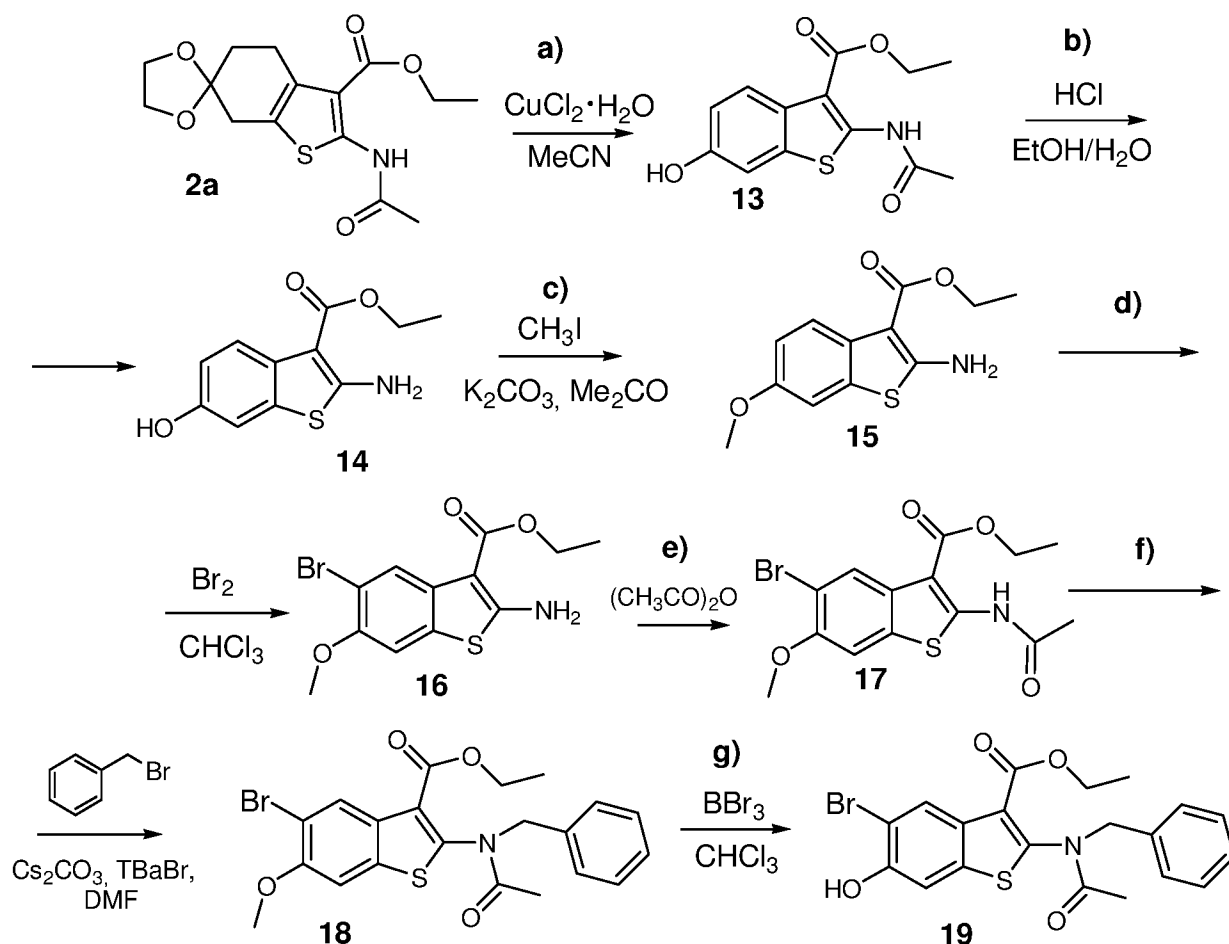
g) *N*-бензил- *N*-(7-хлоро-3-циано-6-гидрокси-1-бензотиофен-2-ил)ацетамид **12**.



К раствору соединения **11** (0.5 г, 1.55 ммоль) в 5 мл уксусной кислоты прибавляют 0.222 г (1.66 ммоль) хлорсукцинимиды. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч и выливают воду. Темное масло экстрагируют этилацетатом, водный слой отделяют, экстракт промывают водой до pH 6.5 и сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают. Остаток перемешивают в смеси этанол-вода-гексан. Кристаллы фильтруют и промывают водным этанолом. Продукт чистят кристаллизацией из толуола. Выход: 50%. Мр. 176-178 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 356.8268 [M]⁺ (46). C₁₈H₁₃ClN₂O₂S. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 5.03 (s, 2H, NCH₂Ph), 7.27 (m, 6H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 10.98 (s, 1H, OH).

20

Общая схема синтеза 3.



а) Получение *этил 2-(ацетиламино)-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 13*.

К раствору соединения **2a** (9.6 г, 20.0 ммоль) в 200 мл ацетонитрила добавляют $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11.9 г, 70.0 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре 2 часа и к реакционной массе прибавляют 330 мл 0.05M соляной кислоты и 330 мл этилацетата. Водный слой отделяют, экстракт промывают водой (3×200 мл) до pH~6.5 и сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают, к остатку приливают 40 мл диэтилового эфира, осадок фильтруют и промывают этиловым спиртом, диэтиловым эфиром. Кристаллизуют из этилового спирта.

Выход: 78%. Мр. 210-213 °С. Mass (EI), m/z ($I_{\text{relat.}}$ (%)): 279.3127[M]⁺ (65). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$.

б) Получение *этил 2-амино-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 14*.

Реакцию проводят в бомбе, предварительно продув аргоном. Соединение **13** (1г, 4 ммоль) растворяют в 10 мл 2N HCl и 50 мл этилового спирта, раствор нагревают при температуре силиконовой бани 100⁰С в течении 20 часов. Охлаждают реакционную массу, нейтрализуют

ацетатом аммония (2 г), раствор упаривают. В остаток добавляют воду, охлаждают, постепенно кристаллизуется продукт реакции. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Кристаллизуют из толуола. Выход: 88%. Мр. 170-175 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 237.276[M]⁺ (53). C₁₁H₁₁NO₃S.

5

с) Получение *этил 2-амино-6-метокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 15*.

Реакцию проводят в бомбе. Соединение **14** (1 г, 4 ммоль) растворяют в 20 мл сухого ацетона, добавляют поташ (0.7 г, 4.8 ммоль) и йодистый метил (0.32 мл, 4.8 ммоль). Раствор выдерживают при температуре силиконовой бани 80⁰С 20 часов. Охлаждают, ацетон упаривают, в маслянистый остаток добавляют воду. Декантируют. Постепенно кристаллизуется осадок, его отфильтровывают, промывают водой. Очищают методом колоночной хроматографии, в качестве элюента используют хлороформ. Побочным продуктом реакции является *этил 6-метокси-2-(метиламино)-1-бензотиофен-3-карбоксилат*, который образуется с выходом 3%. Выход продукта **15**: 77%. Мр. 95-97 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 251.3026[M]⁺ (75). C₁₂H₁₃NO₃S.

15

д) Получение *этил 2-амино-5-бром-6-метокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 16*.

К раствору соединения **15** (0.22 г, 0.8 ммоль) в 5 мл хлороформа при перемешивании при комнатной температуре прикапывают раствор брома (0.1 мл, 2 ммоль) в 3 мл хлороформа. Кипятят 1 час. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают хлороформом. Переносят осадок в водный раствор ацетата аммония (0.4 г) и перемешивают 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, метиловым спиртом, гексаном. Выход: 51%. Мр. 160-164 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 330.1986[M]⁺ (57). C₁₂H₁₂BrNO₃S.

20

е) Получение *этил 2-(ацетиламино)-5-бром-6-метокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 17*.

Соединение **16** (0.3 г) суспендируют в уксусном ангидриде (5 мл). Кипятят 1 час. Вначале образуется раствор, затем через 30 мин кипячения выпадает осадок. Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, этиловым спиртом, гексаном. Выход: 89%. Мр. 215-210 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 372.2353[M]⁺ (65). C₁₄H₁₄BrNO₃S.

30

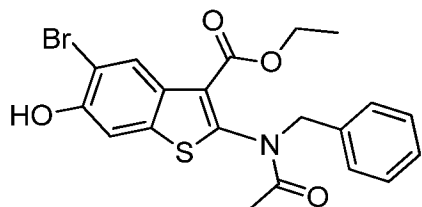
ф) Получение *этил 2-[ацетил(бензил)амино]-5-бром-6-метокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 18*.

Метод синтеза аналогично синтезу соединений **3a-s**. Реакцию проводят 96 часов. В остаток, полученный после упаривания этилацетата, добавляют ацетон и отфильтровывают продукт реакции **18**. Выход: 75%. Мр. 175-180 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 462.3578[M]⁺ (57). C₂₁H₂₀BrNO₄S.

5

Пример 49.

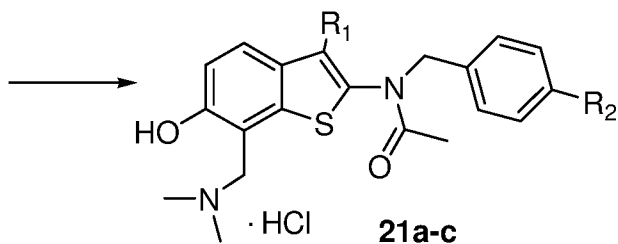
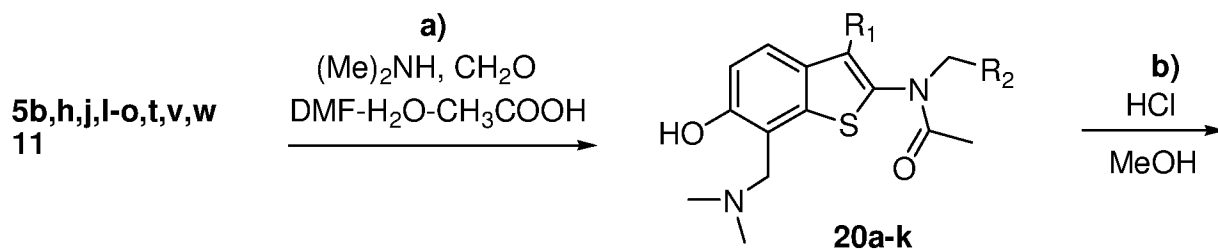
г) *Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-5-бром-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **19**.*



10 При охлаждении в раствор соединения **18** (0.64г, 1 ммоль) в 20 мл хлороформа добавляют трибромид бора (1.3 мл, 10 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 1 час. Выливают в 60 мл ледяной воды. Органический слой отделяют, хлороформ упаривают, остаток перемешивают с водой 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, этиловым спиртом, гексаном. Кристаллизуют из этанола. Выход: 93%. Мр. 201-203 °С. Mass

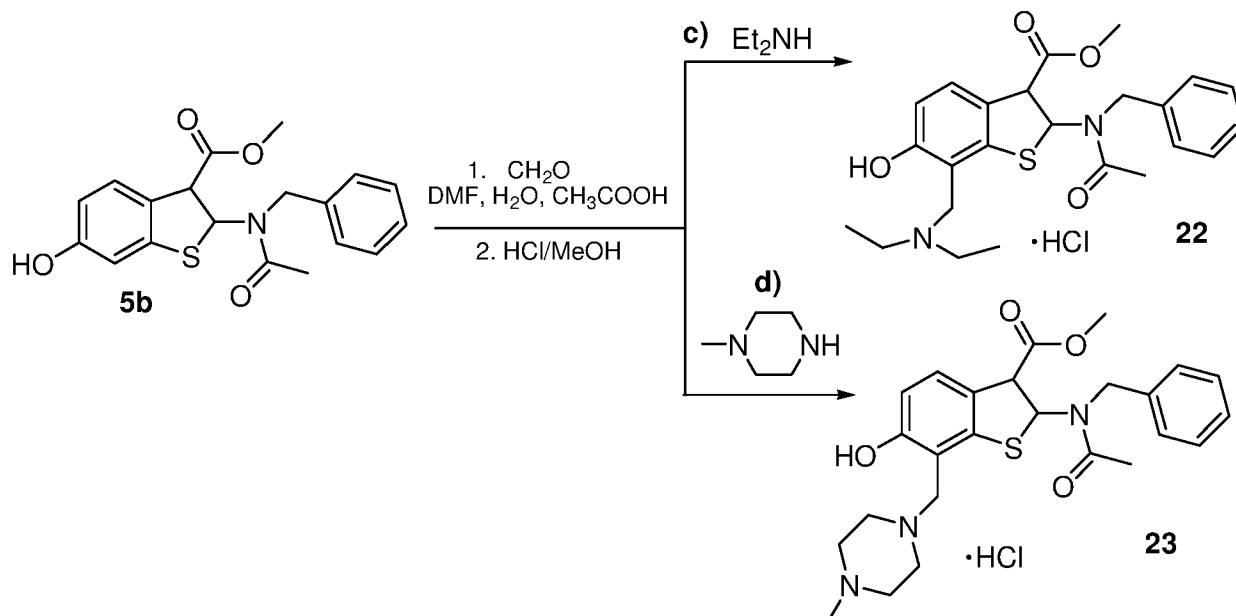
15 (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 448.3313[M]⁺ (38). C₂₀H₁₈BrNO₄S. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.95 (s, 3H, CH₃CO), 4.18 (s, 2H, CH₂CH₂), 4.58 (br s, 1H, NCH₂), 5.06 (br s, 1H, NCH₂), 7.05 – 7.35 (m, 5H, Ph), 7.45 (s, 1H, H7), 8.41 (s, 1H, H4), 10.71 (s, 1H, OH).

20 **Общая схема синтеза 4**



21	R ₁	R ₂
a	COOMe	H
b	COOMe	F
c	CN	H

20	R ₁	R ₂
a	COOMe	
b	COOMe	
c	COOMe	
d	COOMe	
e	COOMe	
f	COOMe	
g	COOMe	
h	CN	
i	COOMe	
j	COOMe	
k	COOMe	



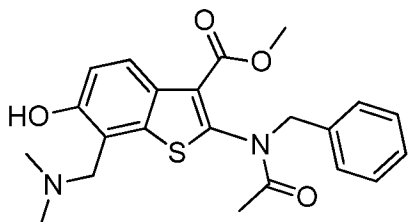
а) Получение производных метил 2-[ацетил(R_2, R_3, R_4, R_5 -бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата **20(a-g)** и N -бензил- N -{3-(цианокарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиен-2-ил}ацетамида **20h**.

К раствору соединения **5b, h, l-o, w** или **11** (1.00 ммоль) в 5 мл ДМФА прибавляют 40% водный раствор диметиламина (0.563 г, 5.00 ммоль), 1 мл уксусной кислоты и 37% водный раствор формальдегида (0.216 г, 2.00 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре 24 ч. (для **20a-g**) и 72 ч. (для **20h**). К реакционной массе добавляют водный раствор карбоната натрия (1.8 г в 7 мл воды) и перемешивают 30 мин. Переносят в делительную воронку, добавляют 70 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой дополнительно промывают 50 мл воды. Сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают. В остаток добавляют гексан и отфильтровывают осадок. В случае синтеза **20h**, после упаривания этилацетата получают масло.

15

Пример 50.

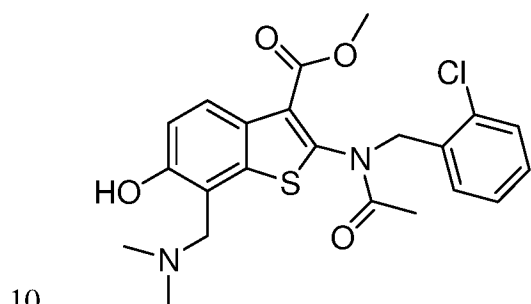
Метил 2-[ацетил(бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **20a**.



Выход: 64%. Мр. 135-140 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 412.503[M]⁺ (79). C₂₂H₂₄N₂O₄S.
¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (s, 3H, CH₃CO), 2.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H, N(CH₃)₂), 3.66 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.83 (br s, 2H, NCH₂), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₅),
 5 7.15 – 7.33 (m, 6H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₄).

Пример 51.

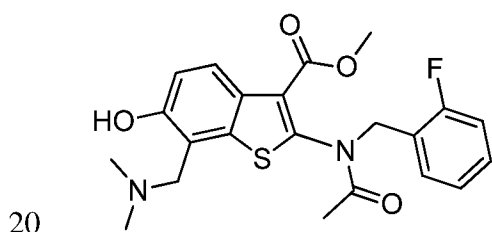
Метил 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20b.



Выход: 82%. Мр. 132-136 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 446.9478[M]⁺ (80). C₂₂H₂₃ClN₂O₄S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3H, CH₃CO), 2.50 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.64 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₅), 7.07 – 7.18 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J =$
 15 8.9 Hz, 1H, H₄).

Пример 52.

Метил 2-[ацетил(2-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20c.

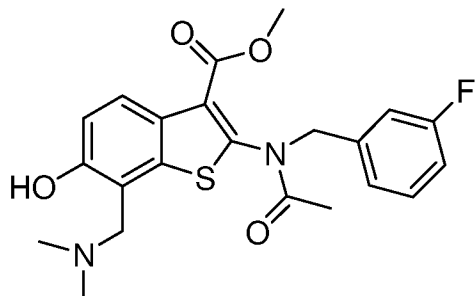


Выход: 78%. Мр. 120-125 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 430.4935[M]⁺ (86). C₂₂H₂₃FN₂O₄S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3H, CH₃CO), 2.40 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 4.85 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.97 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph),

7.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.09 – 7.18 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4).

Пример 53.

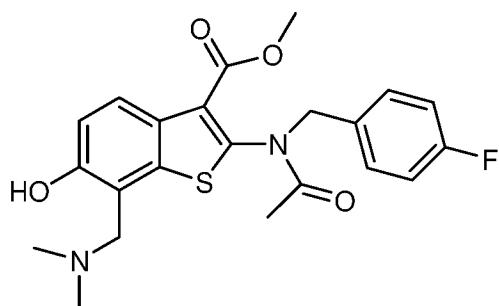
- 5 Метил 2-[ацетил(3-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20d.



- Выход: 80%. Мр. 142-144 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 430.4935[M]⁺ (90). C₂₂H₂₃FN₂O₄S.
¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.96 (s, 3H, CH₃CO), 2.45 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.56 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (s, 1H, NCH₂), 4.99 (s, 1H, NCH₂), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 – 7.07 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H5), 7.27 – 7.40 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4).

Пример 54.

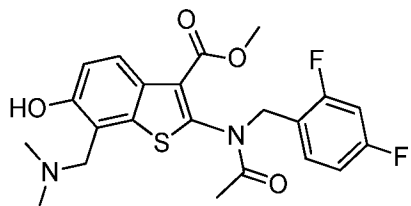
- 15 Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20e.



- Выход: 46%. Мр. 145-149 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 430.4935[M]⁺ (93). C₂₂H₂₃FN₂O₄S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3H, CH₃CO), 2.38 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.54 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.80 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 5.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.13 – 7.20 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4).

Пример 55.

Метил 2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **20f**.



5

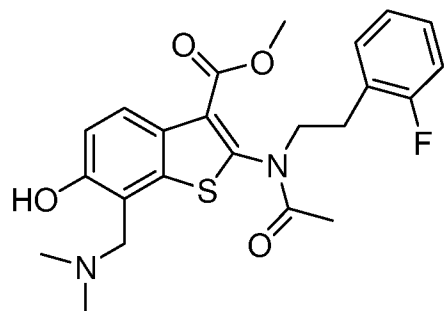
Выход: 44%. Мр. 118-122 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 448.484[M]⁺ (35). C₂₂H₂₃F₂N₂O₄S.
¹HNMR(200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91 (s, 3H, CH₃CO), 2.18 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.65 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H, NCH₂Ph), 7.00 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5), 7.14 (td, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H, H6'), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4).

10

Пример 56.

Метил 2-{ацетил[2-(2-фторфенил)этил]амино}-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **20g**.

15

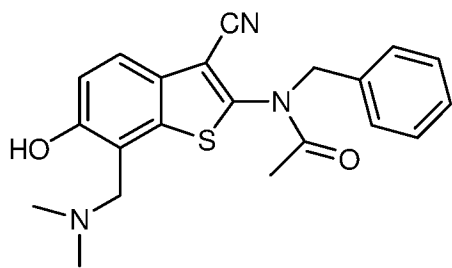


Выход: 67%. Мр. 114-120 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 444.5201[M]⁺ (76). C₂₃H₂₅FN₂O₄S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3H, CH₃CO), 2.60 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.96 (s, 2H, PhCH₂), 3.76 (s, 2H, NCH₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.12 – 7.19 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4).

20

Пример 57.

N-бензил-*N*-{3-(цианокарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиен-2-ил}ацетамид **20h**.



Выход: 89%. Масло. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 4074866.484[M]⁺ (55). C₂₂H₂₁N₃O₃S. ¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 2.76 (s, 6H), 4.30 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 4.89 (s, 2H, NCH₂Ph), 7.00 – 7.45 (m, 6H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4).

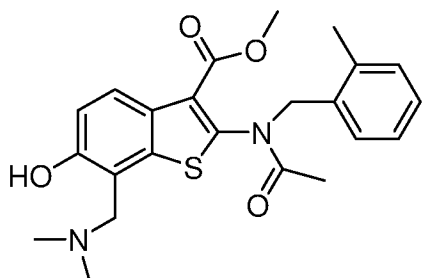
5

б) Получение производных метил 2-[ацетил(R₂-бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата гидрохлоридов **21a,b** и N-бензил-N-{3-(цианокарбонилкарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-2-ил}ацетамида гидрохлорида **21c**.

- 10 Соединения **20a,e** (1 ммоль) и **20h** (1 ммоль) суспендируют в 15 мл метанола. К суспензии прибавляют раствор HCl в метаноле до pH~2. Суспензию перемешивают при комнатной температуре 30 мин, упаривают спирт, добавляют диэтиловый эфир и отфильтровывают осадок, тщательно промывают эфиром. В случае использования в качестве исходного соединения **20h** суспензию перемешивают при комнатной температуре 2ч, осадок
- 15 фильтруют и промывают эфиром.

Пример 58.

- 20 Метил 2-[ацетил(2-метилбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **20i**.

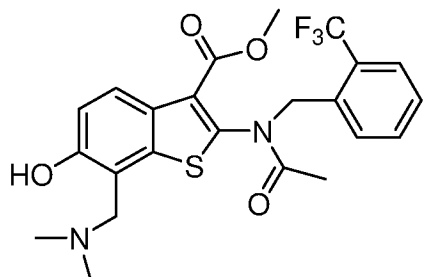


- 25 Выход: 76%. Мр. 155-160 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 426.5296 M]⁺ (79). C₂₃H₂₆N₂O₄S. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (s, 3H, CH₃CO), 2.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H, N(CH₃)₂), 2.25 (s, 3H, CH₃Ar), 3.65 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (s, 2H, NCH₂), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5), 7.14 – 7.35 (m, 5H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4).

Пример 59.

Метил 2-[ацетил(2-(трифторометил)бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **20j**.

5



Выход: 46%. Мр. 184-188 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 480.501 $[M]^+$ (67). $C_{23}H_{23}F_3N_2O_4S$.

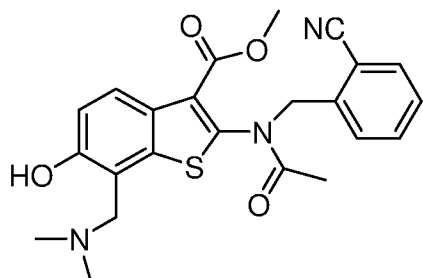
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98 (s, 3H, CH_3CO), 2.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 2H, $CH_2N(CH_3)_2$), 4.87 (br s, 2H, NCH_2), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5),

10 7.25 – 7.43 (m, 5H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4).

Пример 60.

Метил 2-[ацетил(2-цианобензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **20k**.

15



Выход: 73%. Мр. 178-182 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 437.5125 $[M]^+$ (69). $C_{23}H_{23}N_3O_4S$.

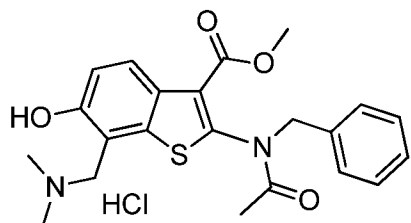
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92 (s, 3H, CH_3CO), 2.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.71 (s, 2H, $CH_2N(CH_3)_2$), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (br s, 2H, NCH_2), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5),

20 7.06 – 7.28 (m, 5H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4).

Пример 61.

Метил 2-[ацетил(бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат гидрохлорид **21a**.

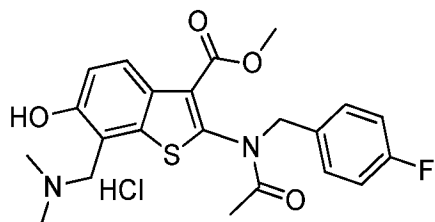
25



Выход: 95%. Мр. 190-194 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 448.9637[M]⁺ (30). C₂₂H₂₅ClN₂O₄S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.97 (s, 3H, CH₃CO), 2.75 (s, 6H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (s,
 5 2H, CH₂N(CH₃)₂), 4.72 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH₂), 4.95 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH₂), 7.07 – 7.42
 (m, 6H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 9.92 (s, 1H, H₄), 11.20 (s, 1H, OH).

Пример 62.

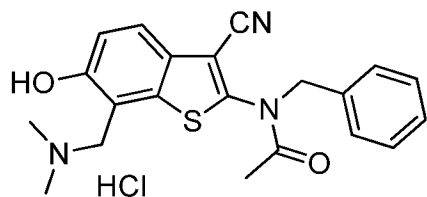
Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-
 10 бензотиофен-3-карбоксилат гидрохлорид **21b**.



Выход: 78%. Мр. 130 °С с разложением. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 466.9541[M]⁺ (35).
 C₂₂H₂₄ClFN₂O₄S. ¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.96 (s, 3H, CH₃CO), 2.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H),
 15 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H CH₂N(CH₃)₂), 4.70 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph),
 4.92 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, NCH₂Ph), 6.97 – 7.42 (m, 6H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₄), 9.94 (brs,
 1H, NH), 11.17 (s, 1H, OH).

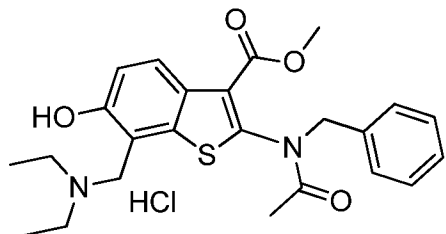
Пример 63.

20 N-бензил-N-{3-(цианокарбонилкарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-
 бензотиен-2-ил}ацетамид гидрохлорид **21c**.



Выход: 58%. Мр. 120-125 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 407.484[M]⁺ (55). C₂₂H₂₂ClN₃O₃S. ¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 2.76 (s, 6H), 4.38 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 5.00 (s, 2H, NCH₂Ph), 7.04 – 7.55 (m, 6H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H₄), 10.13 (br s, 1H, NH), 11.43 (s, 1H, OH).

5

Пример 64.

10 Метил 2-[ацетил(бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата гидрохлорид **22**.

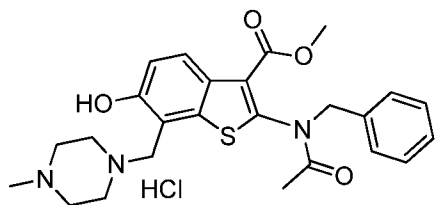
с) К раствору соединения **5b** (0.8 ммоль) в 10 мл метанола прибавляют раствор диэтиламина (0.31 г, 4.00 ммоль), 0.5 мл уксусной кислоты и 37% водный раствор формальдегида (0.21 г, 3.00 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре 48ч. К реакционной массе добавляют водный раствор карбоната натрия (0.7 г в 5 мл воды) и перемешивают 30 мин. Переносят в делительную воронку, добавляют 70 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой дополнительно промывают 50 мл воды. Сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают. Получают масло. Масло растворяют в 5 мл этанола, прибавляют раствор HCl в метаноле до pH~2. Раствор перемешивают при комнатной температуре 30 мин, упаривают спирт, добавляют диэтиловый эфир и отфильтровывают осадок, тщательно промывают эфиром.

20 Выход: 65%. Мр. 210-215 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 477.0168 [M]⁺ (35). C₂₄H₂₉ClN₂O₄S. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.98 (s, 3H, CH₃CO), 3.11 (br. s, 4H), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (s, 2H), 4.68 (s, 1H, NCH₂), 4.99 (s, 1H, NCH₂), 7.16 – 7.35 (m, 6H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₄), 9.42 (br s, 1H, NH), 11.17 (s, 1H, OH).

25

Пример 65.

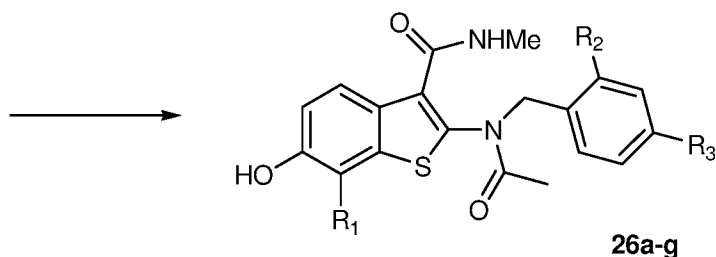
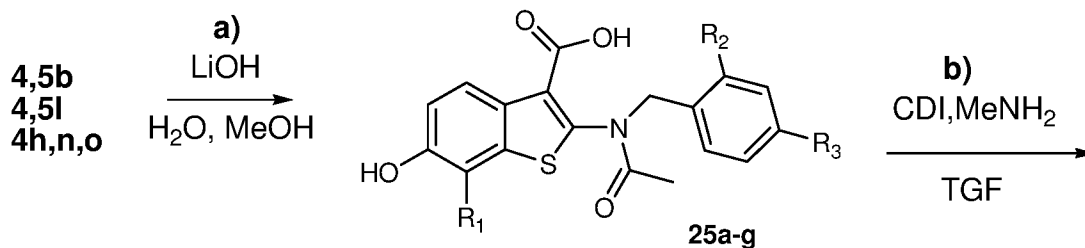
Метил 2-[ацетил(бензил)амино-6-гидрокси-7-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-бензотиофен-3-карбоксилат гидрохлорид **23**.



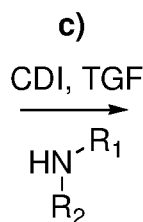
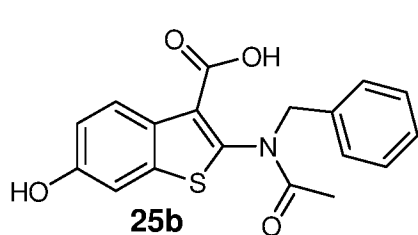
d) К раствору соединения **5b** (0.8 ммоль) в 10 мл метанола прибавляют раствор метилпиперазина (0.42 г, 4.00 ммоль), 0.5 мл уксусной кислоты и 37% водный раствор формальдегида (0.21 г, 3.00 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре 15 5 суток. Далее обрабатывают реакцию массу и выделяют соединение **23**, аналогично синтезу соединения **22**.

Выход: 55%. Мр. 170 °С с разложение. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 504.0422 $[M]^+$ (27). $C_{25}H_{30}ClN_3O_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92 (s, 3H, CH₃CO), 2.15 (s, 3H), 2.30 (br. m, 8H), 3.66 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH₂), 5.13 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH₂), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5), 7.17 – 7.38 (m, 6H, Ph, NH), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4).

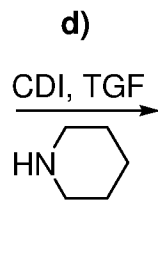
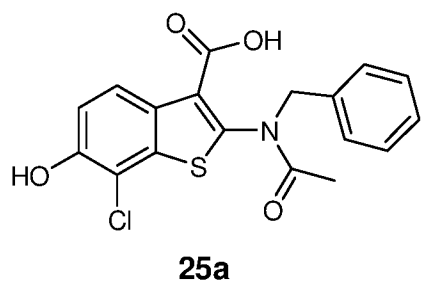
Общая схема синтеза 5.



25,26	R ₁	R ₂	R ₃
a	Cl	H	H
b	H	H	H
c	Cl	Cl	H
d	Cl	F	H
e	H	F	H
f	Cl	H	F
g	Cl	F	F



R₁=Et, R₂=H (**a**),
 R₁=Pr, R₂=H (**b**),
 R₁=R₂=H (**c**)

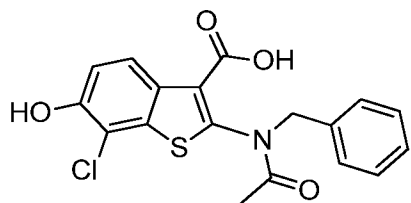


а) Получение производных 2-[ацетил(R₂,R₃-бензил)амино]-6-гидрокси-7-R₁-1-бензотиофен-3-карбоновых кислот **25a-g**.

5 Суспензию соответствующего исходного (2 ммоль) в водном метаноле (10 мл воды и 25 мл метанола) и гидроксида лития (6 ммоль) нагревают в бомбе на масляной бане при температуре бани 80⁰С 20 часов. Охлаждают, в раствор добавляют HCl к. до pH~2. Спирт упаривают, в масляный остаток добавляют воду, декантируют. Снова добавляют воду и перемешивают при охлаждении 3 часа. Осадок отфильтровывают, промывают водой, растирают на фильтре со смесью гексана и диэтилового эфира (1:1) или только с эфиром.

Пример 66.

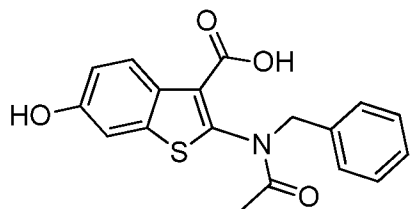
2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота **25a**.



- 5 Выход: 80%. Мр. 240-245 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 375.8268 $[M]^+$ (18). $C_{18}H_{14}ClNO_4S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96 (s, 3H, CH_3CO), 4.39 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, NCH_2), 5.31 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, NCH_2), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.21 – 7.34 (m, 5H, Ph), 8.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.63 (s, 1H, OH), 13.34 (s, 1H, COOH).

10 **Пример 67.**

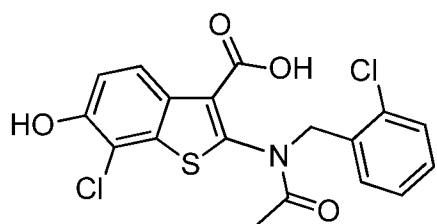
2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота **25b**.



- Выход: 86%. Мр. 130-135 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 341.382 $[M]^+$ (96). $C_{18}H_{15}NO_4S$. 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01 (s, 3H, CH_3CO), 4.80 (br s, 2H, NCH_2), 6.91 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H, H5), 7.15 – 7.39 (m, 6H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 9.78 (s, 1H, OH), 12.22 (s, 1H, COOH).

Пример 68.

- 20 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота **25c**.

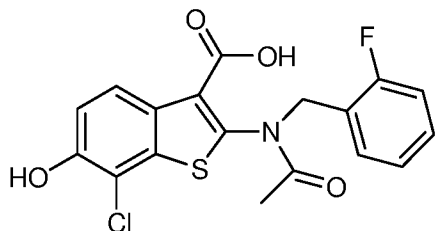


Выход: 73%. Мр. 265-270 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 410.2716 [M]⁺ (15). C₁₈H₁₃Cl₂NO₄S.
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01 (s, 3H, CH₃CO), 4.80 (br s, 2H, NCH₂Ph), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H5), 7.25 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.49 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.69 (s, 1H, OH), 13.53 (s, 1H, COOH).

5

Пример 69.

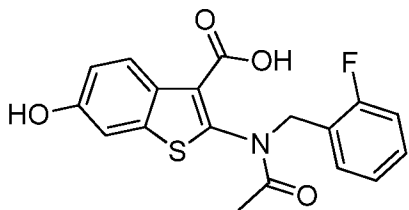
2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25d.



10 Выход: 63%. Мр. 230-234 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 393.8173[M]⁺ (20). C₁₈H₁₃ClFNO₄S.
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (s, 3H, CH₃CO), 4.52 (d, 1H, NCH₂Ph), 5.32 (d, 1H, NCH₂Ph), 7.01 – 7.42 (m, 6H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 10.81 (s, 1H, OH).

15 **Пример 70.**

2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25e.



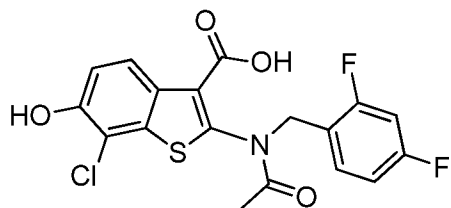
20 Выход: 85%. Мр. 140-145 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 359.3725[M]⁺ (17). C₁₈H₁₄FNO₄S.
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.04 (s, 3H, CH₃CO), 4.82 (br s, 2H, NCH₂Ph), 7.01 – 7.38 (m, 6H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 10.01 (s, 1H, OH), 13.42 (s, 1H, COOH).

2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25f. Выход: 83%. Мр. 220-224 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 393.8173 [M]⁺ (21).

25 C₁₈H₁₃ClFNO₄S.

Пример 71.

2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота **25g**.



5

Выход: 68%. Мр. 238-242 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.}(\%)$): 411.8077 $[M]^+$ (20). $C_{18}H_{12}ClF_2NO_4S$. 1H NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 4.62 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 5.12 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 6.94– 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H5), 7.36 (ddd, $J = 7.0, 8.0, 8.2$ Hz, 1H, H6'), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H4), 10.73 (s, 1H, OH).

10

б) Получение производных 2-[ацетил(R_2 , R_3 -бензил)амино]-7- R_1 -6-гидрокси- N -метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26a-g**.

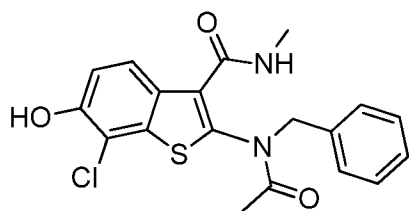
К раствору соответствующего исходного соединения **25a-g** (1 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ добавляют карбонилдиимидазол (2 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 1 час. Затем добавляют безводный раствор метиламина в диоксане (3 ммоль). И перемешивают еще 1 час. Летучие вещества удаляют под вакуумом, в остаток добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой 2 раза. Этилацетат упаривают, остаток наносят на колонку (элюент гексан:ацетон 10:4). Собирают все фракции с продуктом реакции, упаривают растворитель. Остаток перекристаллизовывают из смеси толуол:этилацетат (10:1 или 10:4). Получают кристаллическое соединение **26**.

15

20

Пример 72.

2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси- N -метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26a**.



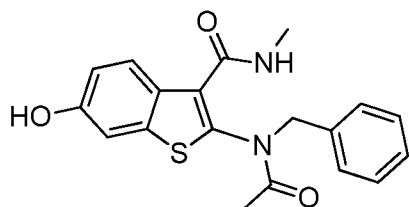
25

Выход: 53%. Мр. 192-195 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 388.8687 [M]⁺ (67). C₁₉H₁₇ClN₂O₃S.
¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 2.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, NCH₃), 4.86 (brs, 2H, NCH₂), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H5), 7.18 – 7.38 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 8.09 (br. q, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH), 10.59 (s, 1H, OH).

5

Пример 73.

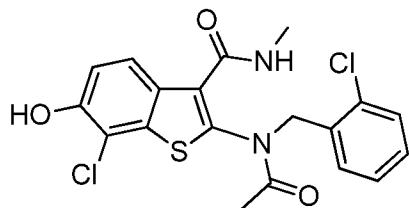
2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26b**.



10 Выход: 33%. Мр. 158-162 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 354.4239 [M]⁺ (56). C₁₉H₁₈N₂O₃S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 2.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, NCH₃), 4.82 (brs, 2H, NCH₂), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.15 – 7.39 (m, 6H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 8.11 (br. q, $J = 5.0$ Hz, 1H, NH), 9.88 (s, 1H, OH).

15 Пример 74.

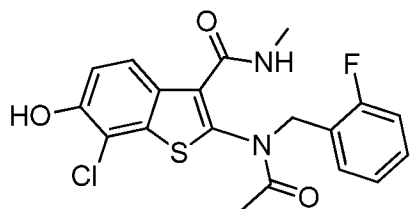
2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26c**.



20 Выход: 53%. Мр. 200-202 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 423.3134[M]⁺ (67). C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₃S.
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, NCH₃), 4.95 (br s, 2H, NCH₂Ph), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H5), 7.29 – 7.37 (m, 3H), 7.39 – 7.47 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 8.25 (br s, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, OH).

25 Пример 75.

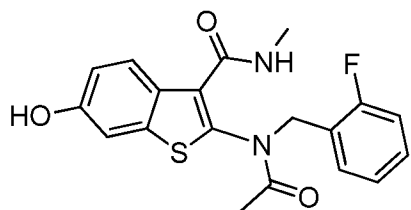
2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26d**.



Выход: 38%. Мр. 108-112 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 406.8591 $[M]^+$ (67). $C_{19}H_{16}ClFN_2O_3S$. 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 2.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, NCH_3), 4.91 (br s, 2H, NCH_2Ph), 7.00 – 7.45 (m, 5H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 8.21 (br. q, $J = 4.7$ Hz, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, OH).

Пример 76.

2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26e**.



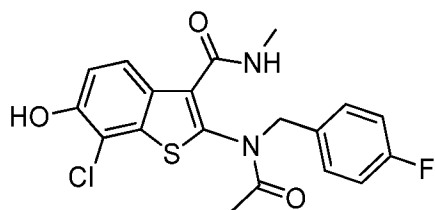
10

Выход: 35%. Мр. 105-112 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 372.4144 $[M]^+$ (67). $C_{19}H_{17}FN_2O_3S$. 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 2.03 (s, 3H, CH_3CO), 2.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, NCH_3), 4.89 (s, 2H, NCH_2Ph), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5), 7.31 – 7.06 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H4), 8.15 (br s, 1H, NH), 9.81 (s, 1H, OH).

15

Пример 77.

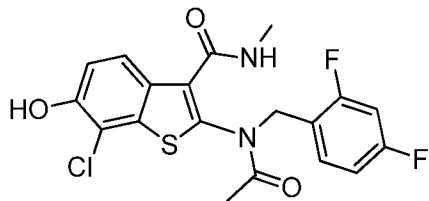
2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26f**.



20 Выход: 53%. Мр. 192-195 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 406.8591 $[M]^+$ (67). $C_{19}H_{16}ClFN_2O_3S$. 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 2.71 (br. d, $J = 4.7$ Hz, 3H, NCH_3), 4.82 (br s, 2H, NCH_2Ph), 6.99 – 7.39 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 8.15 (br q, $J = 4.7$ Hz, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, OH).

Пример 78.

2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **26g**.



5

Выход: 38%. Мр. 125-130 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 424.8496 $[M]^+$ (14). $C_{19}H_{15}ClF_2N_2O_3S$. 1H NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 2.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, NCH_3), 4.87 (brs, 2H, NCH_2Ph), 6.97 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (td, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 1H, H_6'), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_4), 8.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, OH).

10

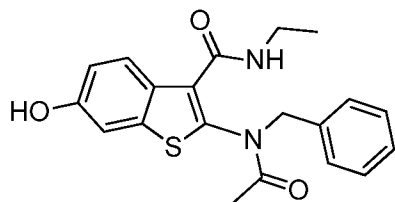
с) Получение производных 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-N,N'-R-замещенный-1-бензотиофен-3-карбоксамид **27a-d**.

Синтез аналогичен синтезу соединений по примерам 69-75, за исключением используемого

15

Пример 79.

2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-N-этил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **27a**.



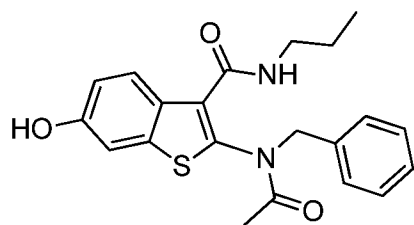
20 Для синтеза используют безводный раствор диоксана, насыщенный этиламино.

Выход: 17%. Мр. 138-142 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 368.4505 $[M]^+$ (38). $C_{20}H_{20}N_2O_3S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3CO), 3.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 4.91 (br s, 2H, NCH_2), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H_5), 7.08 – 7.45 (m, 6H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_4), 8.18 (br s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, OH).

25

Пример 80.

2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-N-пропил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **27b**.



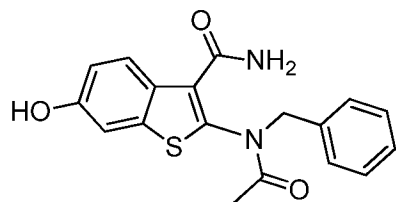
Для синтеза используют безводный раствор диоксана, насыщенный пропиламином.

Выход: 12%. Мр. 85-90 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 382.4771 $[M]^+$ (77). $C_{21}H_{22}N_2O_3S$.

- 5 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3CO), 2.21 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $NHCH_2$), 4.91 (br. s, 2H, NCH_2), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.08 – 7.40 (m, 6H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4), 8.08 (br t, $J = 4.3$ Hz, 1H, NH), 9.79 (s, 1H, OH).

10 Пример 81.

2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксамид 27с.

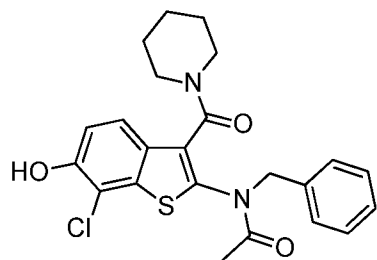


Для синтеза используют метанольный раствор аммиака.

- 15 Выход: 12%. Мр. 110-115°С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 340.3973 $[M]^+$ (47). $C_{18}H_{16}N_2O_3S$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.03 (s, 3H, CH_3CO), 4.38 – 5.61 (m, 2H, NCH_2), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H5), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H7), 7.21 – 7.37 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H, H4, NH_2), 9.74 (s, 1H, OH).

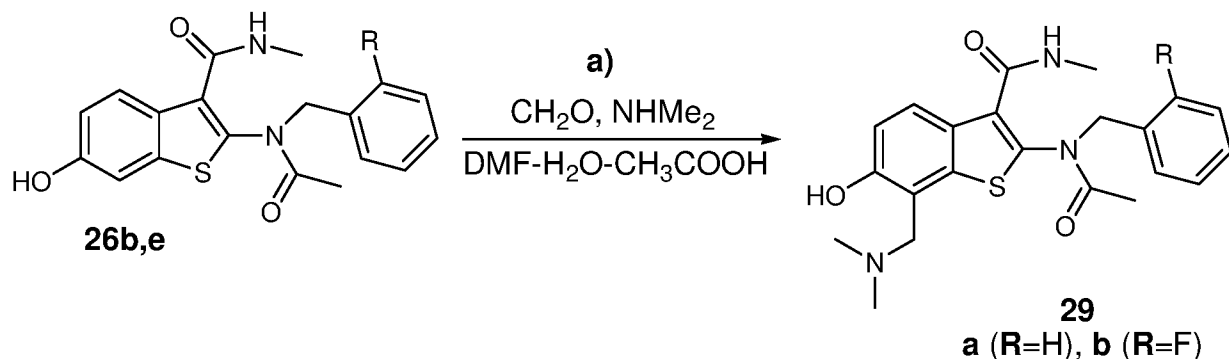
20 Пример 82.

N-бензил-*N*-[7-хлор-6-гидрокси-3-(пиперидин-1-илкарбонил)-1-бензотиен-2-ил]ацетамид 28.



- d) К раствору соединения **25a** (0.5 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ добавляют карбонилдиимидазол (1 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 1 час. Затем добавляют пиперидин (1.5 ммоль). И перемешивают еще 18 часов. Летучие вещества удаляют под вакуумом, в остаток добавляют воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают водой 2 раза, хлорофом упаривают, остаток наносят на колонку (элюент гексан:ацетон 10:4). Собирают фракции с продуктом реакции, упаривают растворитель. Получают масло. Добавляют гексан и диэтиловый эфир в соотношении 1:1, осадок отфильтровывают.
- 10 Выход: 12%. Мр. 95-100 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 442.9591[M]⁺ (16). C₂₃H₂₃ClN₂O₃S. ¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 – 1.77 (m, 6H, (CH₂)₃), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 3.01 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H, NCH₂), 3.92 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H, NCH₂), 4.81 (s, 2H, NCH₂Ph), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H5), 7.17 – 7.39 (m, 5H, Ph), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H4).

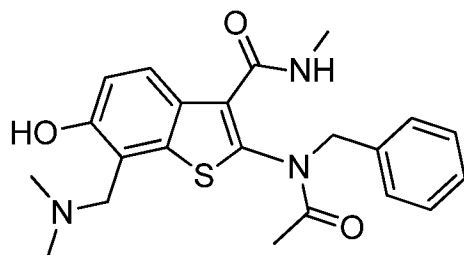
15 **Общая схема синтеза 6.**



Синтез аналогичен синтезу соединений по примерам 69-75.

Пример 83.

- 20 2-[ацетил(бензил)амино]-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **29a**.

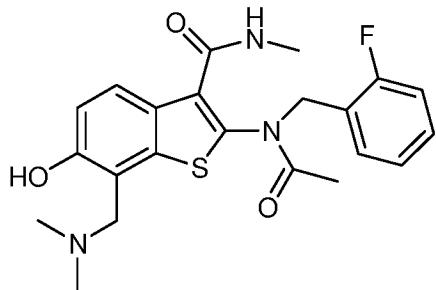


Выход: 18%. Мр. 145-147 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 411.5183 [M]⁺ (16). C₂₂H₂₅N₃O₃S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 2.19 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.72 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, NCH₃), 3.63 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 4.83 (brs, 2H, NCH₂Ph), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H5), 7.06 – 7.41 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 8.06 (brq, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH).

5

Пример 84.

2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид **29b**.



10 Выход: 65%. Мр. 122-126 °С. Mass (EI), m/z ($I_{relat.(\%)}$): 429.5988 [M]⁺ (23). C₂₂H₂₄FN₃O₃S.
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.97 (s, 3H, CH₃CO), 2.20 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, NCH₃), 3.63 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 4.83 (brs, 2H, NCH₂Ph), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H5), 7.15 – 7.56 (m, 5H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H4), 8.12 (brq, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH).

15 **Пример 85. Описание испытаний по определению цитотоксичности и противовирусной активности соединений формулы I.**

Цитотоксичность производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена

Для изучения цитотоксичности соединений использовали микротетразолиевый тест (МТТ). С этой целью на среде для клеточных культур MEM готовили серии
 20 трехкратных разведений каждого соединения (300-0,1 мкг/мл). Клетки MDCK сеяли на 96-луночные планшеты и выдерживали 24 часа при 36°С в 5% CO₂ до формирования монослоя. Серийные разведения исследуемых веществ вносили в лунки планшетов (0,2 мл на лунку) и инкубировали в течение 48 ч при 36°С в 5% CO₂. Степень разрушения клеточного
 25 монослоя затем оценивали в микротетразолиевом тесте (МТТ). Для этого клетки дважды промывали физиологическим фосфатным буфером и вносили в лунки планшетов раствор 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид (ICN Biochemicals Inc., Aurora, Ohio) (0,5 мг/мл) в среде для культивирования клеток (0,1 мл на лунку). После 2 ч инкубации лунки промывали и окрашенный осадок формазана растворяли в ДМСО (0,1 мл

на лунку) при помощи шейкера для бактериальных культур. Оптическую плотность в лунках планшета затем измеряли на оптическом ридере ThermoMultiskanFC (ThermoScientific, США) при длине волны 540 нм. Полученные значения оптической плотности выражали в процентах от контрольных значений (клетки без тестируемых соединений) и с соответствующими концентрациями испытываемых соединений использовали для регрессионного анализа при помощи пакета программ GraphPadPrism (LaJolla, CA). При построении регрессионной зависимости использовали 4-параметрическую модель логистической кривой с переменным наклоном. Каждая концентрация была проверена в двух параллелях и трехкратной повторности опыта. На основе полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую дозу (CC₅₀) каждого соединения (то есть концентрацию соединения, которая вызывает гибель 50% клеток в культуре или уменьшение оптической плотности в два раза по сравнению с контрольными лунками). Данные CC₅₀ приведены как среднее значение ± стандартное отклонение для трех повторностей и результаты представлены в таблице 1.

15

Пример 86. Определение активности в отношении вируса гриппа производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена формулы I.

Соединение в соответствующих концентрациях инкубировали с клетками MDCK в течение 1 ч при 36°C. Затем клеточную культуру инфицировали вирусом гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) (MOI 0,01). Планшеты инкубировали в течение 24 ч при 36 °C в присутствии 5% CO₂. Затем из культуральной среды готовили 10-кратные разведения и использовали для заражения клеток MDCK в планшетах. Планшеты инкубировали в течение 48 ч при 36°C в присутствии 5% CO₂. Присутствие вируса оценивали по реакции гемагглютинации с куриными эритроцитами. Для этого по 100 мкл культуральной жидкости переносили в соответствующие лунки круглодонных планшетов для иммунологических реакций и добавляли равный объем 1% взвеси куриных эритроцитов в физиологическом растворе. Уровень репродукции вируса в лунках панели оценивали по реакции гемагглютинации (РГА) эритроцитов. За титр вируса принимали величину, обратную наибольшему разведению вируса, способному вызвать положительную реакцию гемагглютинации. Инфекционный титр вируса выражали в количестве 50% экспериментальных инфекционных доз (TCID₅₀) вируса в 0,2 мл. Каждая концентрация соединений была проверена в двух параллелях. Противовирусную активность соединений оценивали по снижению титра вируса по сравнению с контролем. Титр вируса выражали в

30

процентах от контрольных значений (без препаратов) и использовали для регрессионного анализа, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали 50% эффективную дозу (IC_{50}) для каждого соединения, то есть концентрацию, при которой инфекционный титр вируса снижался в два раза по сравнению с контролем (плацебо), и индекс селективности (SI) (отношение CC_{50} к IC_{50}). Рассчитанные значения IC_{50} приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение для трех экспериментальных повторностей, и результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Значения активности в отношении вируса гриппа полученных производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена.

Пример	CC_{50} (MDCK), мкг/мл	IC_{50} (A, H1N1), мкг/мл	SI*
1	>300	6,7 \pm 1,1	45
2	11,7 \pm 0,6	0,5 \pm 0,7	23
3	4,5 \pm 0,3	0,03 \pm 0,003	150
4	200 \pm 0,0	0,34 \pm 0,81	600
5	4,1 \pm 0,2	1 \pm 0,3	4
7	2,2 \pm 0,3	0,3 \pm 0,5	7
8	13,9 \pm 1,1	0,3 \pm 0,4	46
9	8,3 \pm 0,3	0,08 \pm 0,003	104
16	21 \pm 1,8	<3	7
21	5,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,9	11
22	3,2 \pm 0,8	0,8 \pm 1,2	4
23	>300	4 \pm 0,6	75
24	>300	31 \pm 2	10
25	25,5 \pm 2,7	2,5 \pm 0,3	10
27	39,8 \pm 2,5	3,98 \pm 0,4	10
28	240 \pm 19	5,9 \pm 0,7	41
29	>300	19 \pm 2,1	16
30	>300	30 \pm 2,8	10
32	>300	68 \pm 8	4
33	3,7 \pm 0,4	1 \pm 0,2	4
36	>300	4,9 \pm 0,6	61
37	24,5 \pm 2,2	4,9 \pm 0,6	5
38	30 \pm 3,2	7,9 \pm 1,0	4
41	5 \pm 0,5	1 \pm 0,2	5
42	10 \pm 0,9	3 \pm 0,4	3
47	16,8 \pm 1,5	0,6 \pm 0,7	28

50	182±33,5	0,6±0,6	303
51	>300	1±0,6	300
52	180±16	2,2±0,3	82
53	>300	3±0,7	100
55	>300	36±4,1	8
56	>300	3,3±0,4	91
58	>300	19±2,2	16
59	>300	1±0,5	300
60	>300	4±0,3	75
61	>300	1,1±0,2	273
62	92±7	11,2±1,3	8
63	61,5±4,9	20,7±3,2	3
64	148±11	25,3±3,6	6
65	18,7±1,6	5,9±0,6	3
66	>300	5,3±0,9	57
67	>300	160±19	2
68	65±4	23±3	3
71	210±16	26±4	8
72	160±11	0,1±0,1	1600
73	>300	0,4±0,1	750
74	32±4	3,1±0,5	10
75	28±4	>10	3
76	>300	18,6±2,8	16
77	32,2±2,4	2±0,3	16
78	68±5	5,1±0,6	13
79	250±21	7,9±0,6	32
80	240±16	3,1±0,4	77
81	251±19	44±5	6
82	16,3±0,8	5,1±0,6	3
84	>300	0,7±0,5	428
Умифеновир	16±0,9	6,7±2,2	2
Метилтионитрооксодигидрот риазолотриазинид натрия (Триазавирин)	298±22	202±31	1
Имидазоллилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)	300±12	300±14	1

* SI – индекс селективности

Пример 87. Исследование эффективности производных 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена на модели вирусной инфекции *in vivo*

Белых беспородных мышей (самки) массой 16-18 г (возраст 5-6 недель) получали из питомника «Рапполово» Ленинградской области. Информация о группе эксперимента была размещена на передней поверхности клеток и включала дату начала эксперимента, дату инфицирования, название и режим введения изучаемого препарата. Животные

5 содержались в стандартных условиях в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». В период акклиматизации (7 дней) и эксперимента мыши были размещены в поликарбонатных

10 клетках (BENEX а.с., Чешская республика, тип Т3А, S=1200 см²) барьера открытого типа группами по 15 особей, на подстиле из опилок. Клетки покрыты стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. Площадь пола в клетке содержания для одного животного составила 80 см² (минимально допустимая площадь 40 см²). Корм для содержания лабораторных животных, рецепт № ПК-120-2_173000 «Лабораторкорм»

15 (Москва), приготовленный по ГОСТ Р 50258-92 в соответствии с нормами, утвержденными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г., давали *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. Животные получали воду, очищенную и нормированную по органолептическим свойствам, по показателям pH, сухого остатка, восстанавливающих веществ, диоксида углерода, нитратов и нитритов, аммиака,

20 хлоридов, сульфатов, кальция и тяжелых металлов на основании ГОСТ 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества». Вода в стандартных поилках со стальными крышками-носиками, давалась *ad libitum*. В качестве подстила использовали древесные гранулы (ООО «Биосфера», Санкт-Петербург, Россия).

Исследуемые образцы: 6 образцов производных 2-ацетамид-6-гидрокси-бензотиофена

25 (пример **3**, **23**, **52**, **61**, **72**, **73**). Препараты сравнения: Умифеновир, Озельтамивир и имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Перед проведением эксперимента образцы растворяли или суспензировали в дистиллированной воде. Дозы исследуемых образцов рассчитывали в относительных весовых единицах - мг/кг массы тела животных в сутки.

В эксперименте использовали 100 белых беспородных половозрелых мышей-самок

30 массой 16-18 г (возраст 5-6 недель). В работе использовали вирус гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) из коллекции вирусных штаммов НИИЭМ им. Пастера. Животных заражали интраназально под легким эфирным наркозом, используя заражающую дозу 2.5×10^3 ЭИД₅₀/животное из расчета по 0.025 мл вирусосодержащего материала в каждую ноздрю.

	30	5/10	50						1	2	2					3,33
	60	4/10	60						1	2	3			1		3,33
73	20	3/10	70						2		3	1	1			4,25;
	30	5/10	50						2		2	1				3,33
	60	7/10	30							2	1					3,1
61	30	4/10	60						1		5					4,3
	60	8/10	20							2						2,3
	90	5/10	50						1	1	2	1				2,1
52	60	6/10	40							1	3					4,25
	90	9/10	10							1						2,7
	120	5/10	50								1	4				2,3
3	30	2/10	80						3	1	4					4,5
	60	4/10	60						1	3	2					3,3
	90	4/10	60						2	2	1					3,3
72	20	4/10	60						1	2	3					4,0
	30	6/10	40						1	2	1					3
	60	4/10	60							3	2			1		3
Умифеновир	30	4/10	60						2		2	2				4,75
	60	6/10	40							3		1				3
	90	7/10	30						1	1		1				2,7
Осельтамивир	20	4/10	60						1	2	2	1				2,5
Ингавирин*	90	1/10	80						4	3		2				4,75
Контроль	Физраствор	0/10	100						2	5	2	1				6,1

* Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты

В группе животных, получавших физиологический раствор (контрольное вещество) заражение вирусом гриппа приводило к специфической смертности животных, начиная с первых суток после инфицирования. К 15 суткам эксперимента гибель животных в группе животных, получавших плацебо, составила 100%. Применение референс препаратов Умифеновира, Осельтамивира, и имидазолилэтанамидпентандиовой кислоты приводило к снижению смертности (индекс защиты до 33%, $p < 0.0001$). Применение

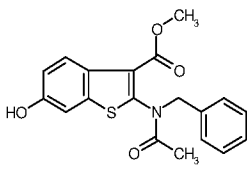
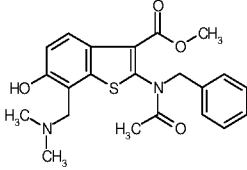
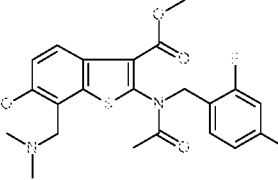
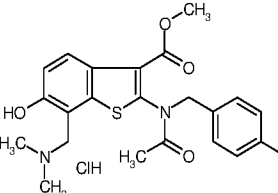
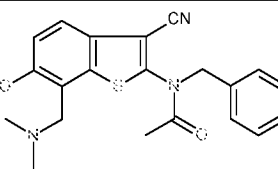
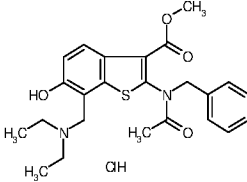
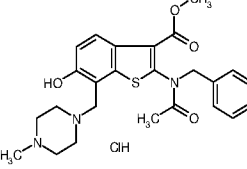
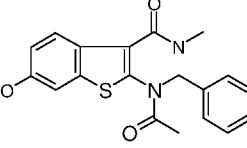
изучаемых соединений влияло на показатели гибели животных в разной степени. Наиболее выдающуюся эффективность в эксперименте продемонстрировали соединения по примерам 52, 61 и 73.

5 Пример 88. Определение активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена формулы I на U2-OS ACE2 клетках.

Эксперимент проведен в соответствии с описанием в статье Buchrieser, J. et al. // EMBOJ. 2020, e106267 (doi: 10.15252/embj.2020106267). Так, U2-OS Ace2 (osteosarcoma cell lines, angiotensin-converting enzyme 2,) GFP (glomerular permeability factor,) 1-10 и 1-11 (S-Fuse клетки) были разделены за день до заражения как описано. Экспериментальные вещества были предварительно растворены в воде в концентрации 25µM. 100 мкл раствора экспериментального соединения были добавлены к клеткам U2-OS ACE2 в среде (8x10³ клеток в ячейке) для выращивания (DMEM 10% (минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) FCS (фетальная бычья сыворотка) 1% PS (пенициллин-стрептомицин)) и инкубировали 45-60 мин при 37°C. Затем добавляли 10 мкл вируса на лунку (конечный MOI 0,1). Клетки инкубировали при 37°C в течение 20 часов, фиксировали 8% PFA в течении 30 минут при комнатной температуре и промывали PBS. Для окрашивания ядер клеток и измерения их жизнеспособности добавляли 100 мкл раствора Hoechst (Invitrogen Hoechst 33342 nucleic acid stain). Планшеты считываются с помощью автоматического конфокального микроскопа (Orpa Phoenix), который измеряет количество инфицированных клеток (сигнал GFP) и выживаемость (сигнал Hoechst). Было проведено два эксперимента. Концентрация стокового образца для всех образцов была 25 mM. Результаты представлены в табл. 3. IC50 указывает на концентрацию, подавляющую инфекцию на 50%.

Таблица 3. Противовирусная активность производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена формулы I в отношении вируса SARS-Cov-2.

Пример		IC50, µM	Цитотоксичность µM
--------	--	----------	-----------------------

4		10,58	Не токсично до 2500μM
50		9,08	Не токсично до 2500μM
55		15,57	Не токсично до 2500μM
62		11,32	Не токсично до 2500μM
63		40,48	Не токсично до 2500μM
64		9,12	Не токсично до 2500μM
65		9,80	Не токсично до 2500μM
73		23	Не токсично до 2500μM
Умифеновир		76	Не токсично до 2500μM

Пример 89. Исследование острой и подострой токсичности производных 2-ацетида-6-гидрокси-бензотиофена на мышах.

Исследование проведено на половозрелых мышах линии BALB/c, в возрасте 8-12 недель, с массой тела 20 ± 2 г. Оценивалась острая токсичность пяти производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена методом фиксированной дозы согласно OECD Test Guideline 420: «Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure» (см. данные онлайн-библиотеки 5 Организации экономического сотрудничества и развития, URL: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_9789264070943-en) при внутрижелудочном введении самкам мышей. Острая токсичность оценивалась в предварительном (по одному животному в максимальной дозе) и основном эксперименте. Далее, оценивалась подострая 14-дневная токсичность с периодом 14-дневного 10 отсроченного наблюдения и оценкой местнораздражающего действия при их внутрижелудочном введении мышам обоего пола в различных дозах.

Исследуемые вещества вводились фиксированными объемами в диапазоне испытываемых доз. Вводимый мышам объем составлял 0,1 мл / 10 г массы тела. Вещества вводили в виде суспензии в 1% крахмальном клейстере. Перед введением дозы животных 15 ограничивали в пище не менее 3 часов перед введением дозы, вода – в свободном доступе.

Таблица 4. Острая токсичность производных 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена для мышей.

Пример	Доза, мг/кг	Погибло	Выжило	Класс опасности по СГС*
23	2000	0	4	5
52	2000	0	4	5
61	2000	1	1	4
	300	0	4	
72	2000	0	4	5
73	2000	0	4	5

Класс опасности согласно Рекомендациям ООН ST/SG/AC.10/30/Rev.4 "Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической 20 продукции (СГС)".

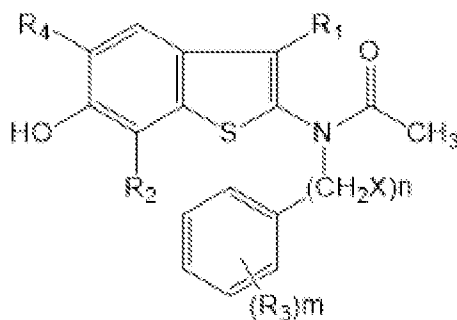
При изучении подострой токсичности и местнораздражающего действия половозрелым мышам линии BALB/c обоего пола длительно в течение 14 дней 25 производили ежедневное внутрижелудочное введение исследуемых веществ, указанных в Таблице 4, в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, а также 1% крахмального клейстера в качестве

контроля. В каждой исследуемой группе было 12 животных (6 самок и 6 самцов), общее число животных составило 192.

- 5 Было выявлено, что внутрижелудочное введение исследуемых веществ в изучаемых дозах в течение 14 дней не приводило к статистически значимому изменению массы тела, потребления корма и воды по сравнению с группой контрольных животных. Также не происходило изменения общего состояния, количественных показателей крови и функций внутренних органов экспериментальных мышей по сравнению с контрольной группой животных. У мышей, получавших внутрижелудочно исследуемые вещества в указанных дозах, не отмечалось изменений локомоторной и исследовательской активности.
- 10 При гистологическом исследовании внутренних органов также не было обнаружено признаков общетоксического и местнораздражающего действия, вызванного 14-дневным внутрижелудочным введением исследуемых веществ. Не наблюдалось патологических изменений у животных и по прошествии 14 дней после прекращения введения веществ.

Формула изобретения

1. Производное 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей структурной формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



5

(I),

где

R^1 представляет собой CN, COOH, COOAlk, CONHAlk, CON(Alk)₂, CONH₂;

10 R^2 представляет собой H, Hal, CH₂(NAlk)₂;

R^3 представляет собой Hal, Alk, OAlk, CF₃, или две близлежащие группы R^3 образуют группу -CH=CH-CH=CH-;

R^4 представляет собой H или Hal;

$n=1-4$; $m=1-3$;

15 X представляет собой водород или метил;

Hal представляет собой фтор, хлор или бром;

Alk представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, или

20 в группе N(Alk)₂ две группы Alk вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют -(CH₂)_p- группу, причем $p=3-5$, одна из указанных CH₂ групп может быть замещена атомом азота, кислорода или группой -N-CH₃.

2. Производное 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена по пункту 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой COOAlk или CONHAlk, n равно 1.

25

3. Производное 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена по пункту 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $COOMe$, R^2 представляет собой H , Cl или $CH_2(NAlk)_2$ и n равно 1.

5 4. Производное 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей формулы I по пункту 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $CONHMe$, R^2 представляет собой H , Cl или $CH_2(NAlk)_2$ и n равно 1.

10 5. Производное 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей формулы I по пункту 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CN , R^2 представляет собой H , Cl или $CH_2(NAlk)_2$ и n равно 1.

15 6. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов 1-5, обладающее противовирусной активностью.

20 7. Производное 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена по пункту 6, отличающееся тем, что противовирусной активностью является противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A и коронавируса SARS-CoV-2.

25 8. Применение производного 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-7 в качестве противовирусного компонента в составе лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, опосредованного вирусной инфекцией.

9. Применение производного 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена по пункту 8, отличающееся тем, что вирусная инфекция является инфекцией, вызываемой РНК-содержащими респираторными вирусами, вирусом гриппа или коронавирусами.

30 10. Применение производного 2-ацетиамидо-6-гидрокси-бензотиофена по пункту 8 или 9, отличающееся тем, что вирусная инфекция является вирусом гриппа A или коронавирусом SARS-CoV-2, а заболеванием является грипп или COVID 19.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусной активностью, содержащая в эффективном количестве производное 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена по любому из пунктов 1-7 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

5

12. Фармацевтическая композиция по пункту 11, отличающаяся тем, что упомянутая композиция находится в форме, пригодной для перорального введения или в форме, пригодной для местного применения или в форме, пригодной для приготовления инъекционных растворов.

10

13. Способ предупреждения или лечения заболевания, опосредованного вирусной инфекцией, включающий введение или нанесение субъекту в эффективном количестве производного 2-ацетамидо-6-гидрокси-бензотиофена общей структурной формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-7 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 11-12.

15

14. Способ предупреждения или лечения по пункту 13, отличающийся тем, что вирусная инфекция является вирусом гриппа, а заболеванием является грипп А.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2022/050030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see supplemental sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) E-Library, Espacenet, Google, Google Patents, PATENTSCOPE, PatSearch, PubChem, Reaxys		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A.V.IVASHCHENKO et al. Sintez i protivovirusnaia aktivnost zameshchennykh etil-2-aminometil-5-gidroksi-1N-indol-3-karbonovykh kislot i ikh proizvodnykh. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal, 2015, Tom 49, № 3, p. 7-19	1-14
A	WO 2005/023818 A2 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 17.03.2005, examples, the claims of the invention	1-14
A	WO 2009/012430 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 22.01.2009, examples, the claims of the invention	1-14
A	WO 2017/153789 A1 (VICHEM CHEMIE KUTATO KFT.) 14.09.2017, examples, the claims of the invention	1-14
A	EA 202091889 A1 (ENIO FARMA) 29.10.2020, examples, the claims of the invention	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 April 2022 (20.04.2022)		Date of mailing of the international search report 09 June 2022 (09.06.2022)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 333/66 (2006.01)

C07D 333/68 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2022/050030

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																				
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>E-Library, Espacenet, Google, Google Patents, PATENTSCOPE, PatSearch, PubChem, Reaxys,</p>																				
<p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>А.В.ИВАЩЕНКО и др. Синтез и противовирусная активность замещенных этил-2-аминометил-5-гидрокси-1Н-индол-3-карбоновых кислот и их производных. Химико-фармацевтический журнал, 2015, Том 49, № 3, с. 7-19</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/023818 A2 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 17.03.2005, примеры, формула изобретения</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2009/012430 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 22.01.2009, примеры, формула изобретения</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/153789 A1 (VICHEM CHEMIE KUTATO KFT.) 14.09.2017, примеры, формула изобретения</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EA 202091889 A1 (ЭНИО ФАРМА) 29.10.2020, примеры, формула изобретения</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	А.В.ИВАЩЕНКО и др. Синтез и противовирусная активность замещенных этил-2-аминометил-5-гидрокси-1Н-индол-3-карбоновых кислот и их производных. Химико-фармацевтический журнал, 2015, Том 49, № 3, с. 7-19	1-14	A	WO 2005/023818 A2 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 17.03.2005, примеры, формула изобретения	1-14	A	WO 2009/012430 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 22.01.2009, примеры, формула изобретения	1-14	A	WO 2017/153789 A1 (VICHEM CHEMIE KUTATO KFT.) 14.09.2017, примеры, формула изобретения	1-14	A	EA 202091889 A1 (ЭНИО ФАРМА) 29.10.2020, примеры, формула изобретения	1-14
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																		
A	А.В.ИВАЩЕНКО и др. Синтез и противовирусная активность замещенных этил-2-аминометил-5-гидрокси-1Н-индол-3-карбоновых кислот и их производных. Химико-фармацевтический журнал, 2015, Том 49, № 3, с. 7-19	1-14																		
A	WO 2005/023818 A2 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 17.03.2005, примеры, формула изобретения	1-14																		
A	WO 2009/012430 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 22.01.2009, примеры, формула изобретения	1-14																		
A	WO 2017/153789 A1 (VICHEM CHEMIE KUTATO KFT.) 14.09.2017, примеры, формула изобретения	1-14																		
A	EA 202091889 A1 (ЭНИО ФАРМА) 29.10.2020, примеры, формула изобретения	1-14																		
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																				
<table border="0"> <tr> <td>* “А” “D” “E” “L” “O” “P”</td> <td> <p>Особые категории ссылочных документов:</p> <p>документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td> <p>“Г” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> </td> </tr> </table>			* “А” “D” “E” “L” “O” “P”	<p>Особые категории ссылочных документов:</p> <p>документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“Г” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>															
* “А” “D” “E” “L” “O” “P”	<p>Особые категории ссылочных документов:</p> <p>документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“Г” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																		
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>20 апреля 2022 (20.04.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>09 июня 2022 (09.06.2022)</p>																		
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо: Гаврилова А.В. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>																		

C07D 333/66 (2006.01)

C07D 333/68 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)