

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046411**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.11**

**(21)** Номер заявки  
**202392198**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2022.02.01**

**(51)** Int. Cl. **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)

---

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АЦЕТАМИДО-6-ГИДРОКСИБЕНЗОТИОФЕНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

---

**(31)** 2021103521

**(32)** 2021.02.12

**(33)** RU

**(43)** 2023.09.26

**(86)** PCT/RU2022/050030

**(87)** WO 2022/173329 2022.08.18

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
"ОТИСИФАРМ" (RU)**

**(56)** 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

WO-A2-2005023818

WO-A1-2009012430

WO-A1-2017153789

EA-A1-202091889

**(72)** Изобретатель:  
**Макаров Вадим Альбертович,  
Зарубаев Владимир Викторович (RU)**

**(74)** Представитель:  
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов  
А.С., Стукалова В.В., Коптева Т.В.,  
Гавриков К.В. (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к новому производному 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена 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, вирусами 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.

---

**B1**

**046411**

**046411**

**B1**

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям производным 2-ацетидамо-6-гидроксибензоитофенаобщей 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.

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 ( $\alpha$ -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 гемагглютинина, 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 адамантановых 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 - борнано [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 to 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 гемагглютинина и препятствующий таким образом слиянию вирусной и клеточной мембран [Blaising, J., Polyak, S.J., Pêcheur, E-L, 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 адамантана 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 вирусам, несущим 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 (ремдесивир, 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.

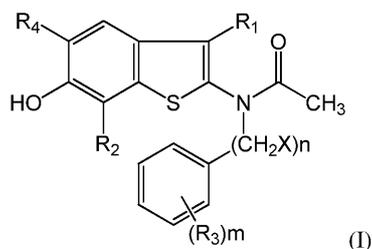
Таким образом, биология вирусов гриппа и коронавирусов с неизбежностью обуславливает появление их новых пандемических штаммов, время возникновения, изменчивость генома и антигенные свойства которых предсказать невозможно. То есть, пандемии новых респираторных инфекций всегда будут начинаться в отсутствие 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.

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



где  $R^1$  представляет собой CN, COOH, COOAlk, CONHAlk, CON(Alk)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>;

$R^2$  представляет собой H, Hal, CH<sub>2</sub>(NAlk)<sub>2</sub>;

$R^3$  представляет собой Hal, Alk, OAlk, CF<sub>3</sub>, или две близлежащие группы  $R^3$  образуют группу -CH=CH-CH=CH-;

$R^4$  представляет собой H или Hal;

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

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)<sub>2</sub> две группы Alk вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>-группу, в которой одна из указанных -CH<sub>2</sub>- групп может быть замещена атомом азота или группой -N-CH<sub>3</sub>.

Преимущественными являются соединения общей формулы (I), где  $R^1$  это COOAlk или CONHAlk, в группе (CH<sub>2</sub>X)<sub>n</sub> 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<sub>2</sub>(NAlk)<sub>2</sub> и  $n=1$ ; или

соединение согласно формуле (I) где  $R^1$  это CONHMe,  $R^2$  это H, Cl или CH<sub>2</sub>(NAlk)<sub>2</sub> и  $n=1$ ; или

соединение согласно формуле (I) где  $R^1$  это CN,  $R^2$  это H, Cl или CH<sub>2</sub>(NAlk)<sub>2</sub> 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.

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 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 могут быть получены обработкой соединения в виде оснований, представленных общей формулой I подходящими кислотами, например, неорганическими кислотами: галогеноводородной кислотой, в частности хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной или фосфорной кислотой; органическими кислотами, например уксусной кислотой, гидроксиуксусной кислотой, 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.

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.

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, 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.

"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, 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 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-гидроксибензотиофена общей 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, опосредованного вирусной инфекцией, включающий введение или нанесение субъекту производного 2-ацетамидо-6-гидроксибензотиофена 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 *in vitro* и *in vivo* показана высокая активность представителей 2-ацетамид-6-гидроксибензотиофена 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.

#### **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  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AC-300 (рабочая частота 300 МГц,  $^1\text{H}$ ) и Bruker AC-200 (рабочая частота 50 МГц,  $^{13}\text{C}$ ) в растворителях  $\text{DMCO-d}_6$  или  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале  $\delta$  относительно  $\text{Me}_4\text{Si}$ . 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-спектроскопией 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°C. Объем вводимой пробы - 2 мкл. Подвижная фаза состояла из элюента 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 (промыть 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 со-

ставляла 0.4 мл/мин. Масс- спектрометрическое детектирование проводили при положительной ионизации. Оптимальные параметры: напряжение на капилляре 3.5 кВ, газ-осушитель - азот, температура 350°C и скорость потока - 12 л/мин. Чистота всех конечных соединений составила > 95%.

Элементный состав синтезированных соединений определен на CHNS-анализаторе.

Elemental Analyzer EURO EA.

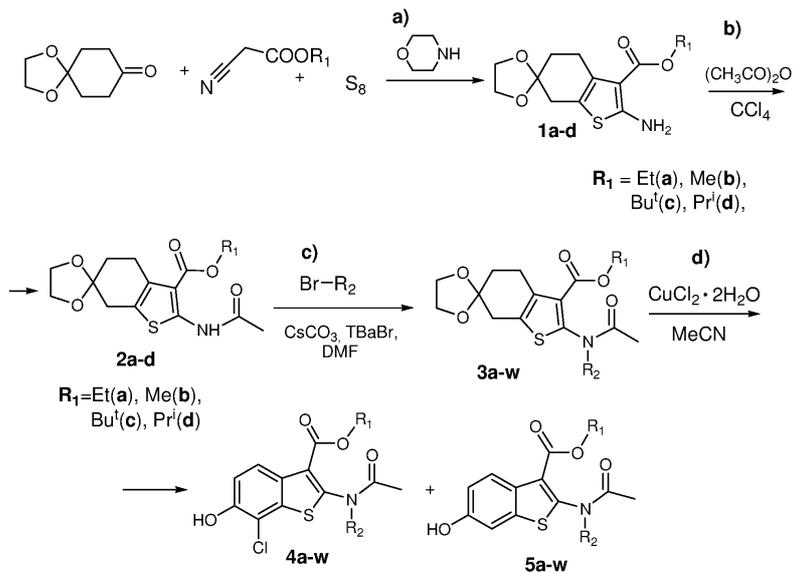
Температуры плавления определены на Electrothermal 9001 и не откорректированы.

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 ( $\text{SiO}_2$ , 0.006-0.2 мм (70-230 меш)).

Выходы относятся к очищенным продуктам и не оптимизированы.

Общий метод синтеза 1.



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

	-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>
<b>3-5q</b>	Me	
<b>3-5r</b>	Me	
<b>3-5s</b>	Me	
<b>3-5t</b>	Me	
<b>3-5u</b>	Me	
<b>3-5v</b>	Me	
<b>3-5w</b>	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 45°C. 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-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат*

**1a.** Выход 92%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 283.3444 [M]<sup>+</sup> (57). C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S.

*Метил 2-амино-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат*

**1b.** Выход 84%. Мр. 101-3°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 269.3178 [M]<sup>+</sup> (62). C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S.

*Изопропил 2-амино-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-*

*карбоксилат 1c.* Выход 93%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 297.371 [M]<sup>+</sup> (52). C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S.

*Трет-бутил 2-амино-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-*

*карбоксилат 1d.* Выход 90%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 311.3976 [M]<sup>+</sup> (49).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S.

b) Получение производных 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-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 ч. 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-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-*

*карбоксилат 2a.* Выход: 80%. Мр. 128-130°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 325.3811 [M]<sup>+</sup> (82).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S.

*Метил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-спиро[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]<sup>+</sup> (87).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S.

*Пропил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-*

*карбоксилат 2c.* Выход: 60%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 339.4077 [M]<sup>+</sup> (78).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S.

*Трет-бутил 2-(ацетиламино)-4,7-дигидро-5Н-спиро[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]<sup>+</sup> (68).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S.

c) 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 диметилформамида добавляют карбонат цезия (15 ммоль), тетрабутиламмония бромид (15 ммоль) и соответствующий бензил бромид (15 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре от 2 до 4 ч (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 течение 4 ч и этилацетат упаривают. Получают соединения 3, большинство из которых являются маслами. Очистка методом колоночной хроматографии, в качестве элюента используют хлороформ.

*Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-спиро[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]<sup>+</sup> (45).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

*Метил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-спиро[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]<sup>+</sup> (34). C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S.

*Изопропил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-*

*[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 3c.* Выход: 64%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 429.5302

[M]<sup>+</sup> (32). C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S.

*Трет-бутил 2-[ацетил(бензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-*

*[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат 3d.* Выход: 88%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 443.5568

[M]<sup>+</sup> (34). C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S.

Этил2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3е**. Выход: 82%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 449.9484 [M]<sup>+</sup> (24). C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S.

Этил2-[ацетил(4-хлоробензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3ф**. Выход: 93%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 449.9484 [M]<sup>+</sup> (28). C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S.

Этил2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3г**. Выход: 81%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 429.5302 [M]<sup>+</sup> (35). C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3и**. Выход: 80%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 435.9218 [M]<sup>+</sup> (38). C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3и**. Выход: 87%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 415.503 [M]<sup>+</sup> (22). C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (21). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(4-трифторометилбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3к**. Выход: 85%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 469.475 [M]<sup>+</sup> (24). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3л**. Выход: 93%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 419.4675 [M]<sup>+</sup> (29). C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(3-фторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3м**. Выход: 90%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 419.4675 [M]<sup>+</sup> (28). C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3н**. Выход: 86%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 419.4675 [M]<sup>+</sup> (25). C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>S.

Метил2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3о**. Выход: 87%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 437.458 [M]<sup>+</sup> (17). C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S.

Метил-2-[ацетил(1-нафтилметил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3р**. Выход: 92%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 451.5357 [M]<sup>+</sup> (19). C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (15). C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (23). C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (22). C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (20). C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (18). C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S.

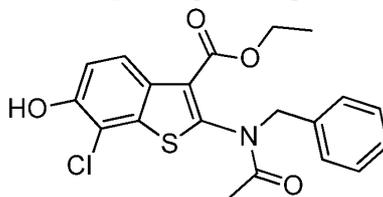
Метил-2-[ацетил(2-цианобензил)амино]-4,7-дигидро-5Н-стиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбоксилат **3v**. Выход: 89%, масло. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 428.5024 [M]<sup>+</sup> (22). C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

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]<sup>+</sup> (23). C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>S.

д) 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**.

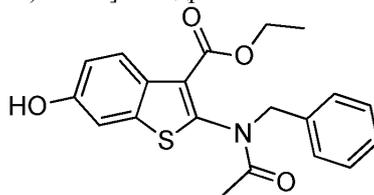
К раствору соединения **3** (10 ммоль) в 70 мл ацетонитрила добавляют дигидрат хлорида меди II (20 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре от 2 до 4 ч (контроль по ТСХ в системе дихлорметан:этилацетат 19:1). Реакционную массу обрабатывают 80 мл 2н. раствора HCl, 50 мл воды и 200 мл этилацетата.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

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



Выход: 20%. Мр. 151-155°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 403.88 [M]<sup>+</sup> (40). C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85-2.11 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.20 (br q, J=7.1Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.87 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.07-7.43 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H5), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 1H, H4), 10.54 (s, 1H, OH).

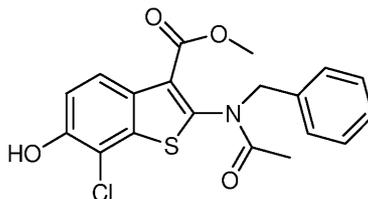
Пример 2. Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат **5a**.



Выход: 39%. Мр. 146-148°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{relat.(\%)}$ ): 369.4352 [M]<sup>+</sup> (38). C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.17 (br. s, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.56

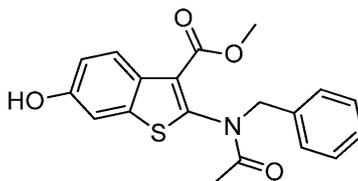
(d,  $J=13.0$  Hz, 1H, NCHPh), 5.08 (d,  $J=13.0$  Hz, 1H, NCHPh), 6.98 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1H, H5), 7.11-7.38 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H7), 8.10 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 9.86 (s, 1H, OH).

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



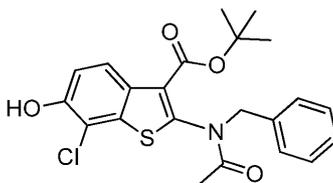
Выход: 22%. Мр. 218-222°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 389.8534 [M]<sup>+</sup> (45). C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.72 (br s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.99 (br s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 7.05-7.30 (m, 6H), 8.06 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.70 (s, 1H, OH).

Пример 4. Метил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5b.



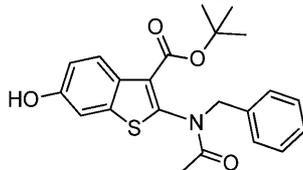
Выход: 35%. Мр. 165-167°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 355.4086 [M]<sup>+</sup> (50). C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (br s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.99 (br s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 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. трет-Бутил 2-[ацетил(бензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4с.



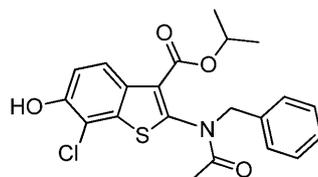
Выход: 19%. Мр. 200-205°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 431.9331 [M]<sup>+</sup> (31). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.50 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.31 (d,  $J=14.8$  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,  $J=2.4$  Hz, 1H, OH).

Пример 6. трет-Бутил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5с.



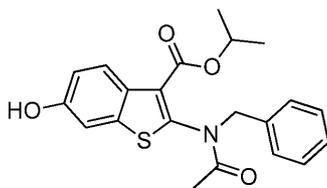
Выход: 10%. Мр. 185-190°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 397.4884 [M]<sup>+</sup> (34). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.51 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.28 (d,  $J=14.8$  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).

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



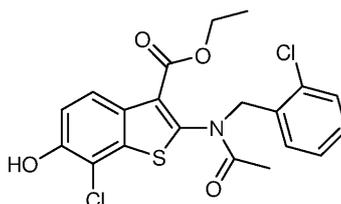
Выход: 20%. Мр. 164-168°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 417.9065 [M]<sup>+</sup> (35). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.27 (d,  $J=6.2$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.43 (d,  $J=15.0$  Hz, 1HNCH<sub>2</sub>), 5.13 (hept,  $J=6.2$  Hz, CHO), 5.27 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 7.44-7.08 (m, 6H), 8.11 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H4), 10.72 (s, 1H, OH).

Пример 8. Изопропил 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5d.



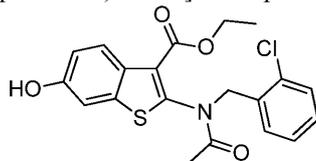
Выход: 11%. Мр. 126-130°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 383.4618  $[M]^+$  (44).  $C_{21}H_{21}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2CH$ ), 2.01 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.37 (brs, 1H,  $NCH_2$ ), 5.11 (hept,  $J=6.2$  Hz, 1H, CHO), 5.28 (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. Этил 2-[ацетил(2-хлоробензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4e.



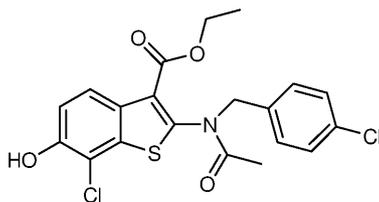
Выход: 15%. Мр. 174-178°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 438.3247  $[M]^+$  (55).  $C_{20}H_{17}Cl_2NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 2.00 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.31 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 4.68, 5.25 (br s, 2H,  $NCH_2$ ), 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.



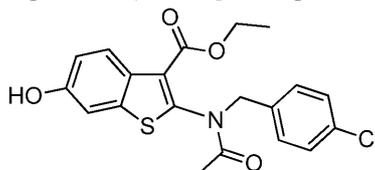
Выход: 24%. Мр. 176-180°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 403.88  $[M]^+$  (50).  $C_{20}H_{18}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.27 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 4.98 (brs, 2H,  $NCH_2$ ), 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. Этил 2-[ацетил(4-хлоробензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4f.



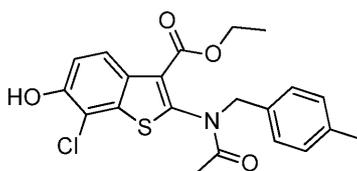
Выход: 11%. Мр. 174-176°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 438.3247  $[M]^+$  (43).  $C_{20}H_{17}Cl_2NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.32 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.19 (br. s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.70 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.90 (s, 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. Этил 2-[ацетил(4-хлоробензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5f.



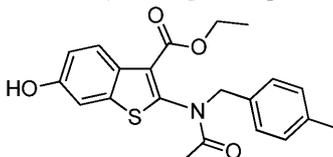
Выход: 45%. Мр. 172-176°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 403.88  $[M]^+$  (40).  $C_{20}H_{18}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.94 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.19 (br. s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.60 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 5.02 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 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. Этил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4g.



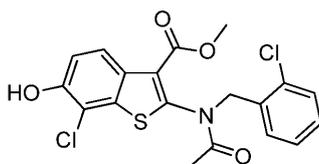
Выход: 22%. Мр. 170-172°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 417.9065  $[M]^+$  (40).  $C_{21}H_{22}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.95 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.26 (s, 3H,  $CH_3Ph$ ), 4.17 (br. s, 2H,  $CH_2CH_2$ ), 4.61 (s, 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.



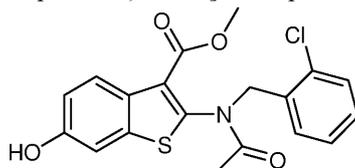
Выход: 20%. Мр. 145-147°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 383.4618  $[M]^+$  (38).  $C_{21}H_{21}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.95 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.26 (s, 3H,  $CH_3Ph$ ), 4.17 (br. s, 2H,  $CH_2CH_2$ ), 4.50 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 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).

Пример 15. Метил 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4h.



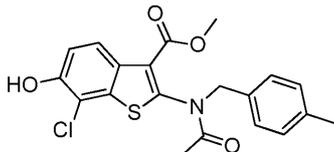
Выход: 45%. Мр. 229-233°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 424.2981  $[M]^+$  (60).  $C_{19}H_{15}Cl_2NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.73 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.50 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 5.42 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 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).

Пример 16. Метил 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5h.



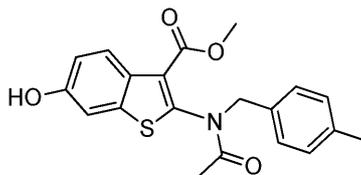
Выход: 2%. Мр. 220-224°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 389.8534  $[M]^+$  (68).  $C_{19}H_{16}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.73 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.42 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 4.96 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 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).

Пример 17. Метил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4i.



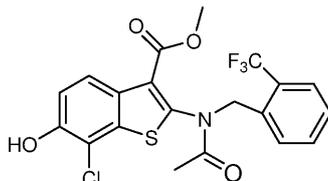
Выход: 22%. Мр. 195-197°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 403.88  $[M]^+$  (45).  $C_{20}H_{18}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.26 (s, 3H,  $CH_3Ar$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.64 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 4.94 (d,  $J=13.4$  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).

Пример 18. Метил 2-[ацетил(4-метилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5i.



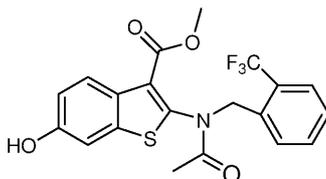
Выход: 20%. Мр. 160-164°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 369.4352  $[M]^+$  (50).  $C_{20}H_{19}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.26 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.54 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 4.99 (d,  $J=13.8$  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. Метил 2-[ацетил(2-трифторометилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4j.



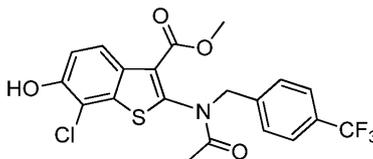
Выход: 41%. Мр. 182-186°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 457.8513  $[M]^+$  (55).  $C_{20}H_{15}ClF_3NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.90 (d, 2H,  $NCH_2$ ), 7.20-7.67 (m, 5H), 8.05 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.70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

Пример 20. Метил 2-[ацетил(2-трифторометилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5j.



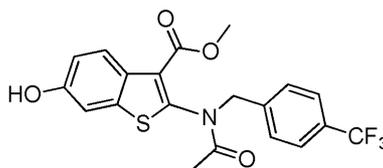
Выход: 20%. Мр. 165-169°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 423.4066  $[M]^+$  (60).  $C_{20}H_{16}F_3NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.72 (brs, 1H,  $NCH_2$ ), 5.02 (brs, 1H,  $NCH_2$ ), 6.98 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1H, H5), 7.28 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H, H7), 7.44 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H1', H4'), 7.67 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H2', H3'), 8.05 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 9.68 (s, 1H, OH).

Пример 21. Метил 2-[ацетил(4-трифторометилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4k.



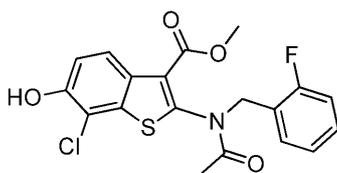
Выход: 35%. Мр. 176-180°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 457.8513  $[M]^+$  (55).  $C_{20}H_{15}ClF_3NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.93 (m, 2H,  $NCH_2$ ), 7.20 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H, H1', H5'), 7.67 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H2', H4'), 8.05 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.74 (s, 1H, OH).

Пример 22. Метил 2-[ацетил(4-трифторометилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5k.



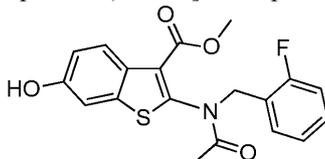
Выход: 17%. Мр. 171-175°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 423.4066  $[M]^+$  (58).  $C_{20}H_{16}F_3NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.78 (brs, 1H,  $NCH_2$ ), 5.05 (brs, 1H,  $NCH_2$ ), 6.98 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1H, H-5), 7.28 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H, H7), 7.44 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H1', H5'), 7.67 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, H2', H4'), 8.07 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 9.88 (s, 1H, OH).

Пример 23. Метил 2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4l.



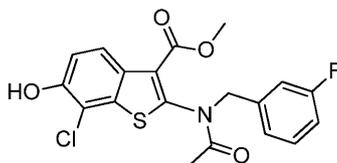
Выход: 25%. Мр. 229-232°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 407.8438  $[M]^+$  (45).  $C_{19}H_{15}ClFNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.83 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 4.98 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 6.97-7.43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

Пример 24. Метил 2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5l.



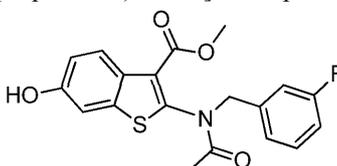
Выход: 41%. Мр. 165-167°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 374.3991  $[M]^+$  (50).  $C_{19}H_{16}FNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.78 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.99 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 6.98 (dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz, 1H, 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. Метил 2-[ацетил(3-фторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4m.



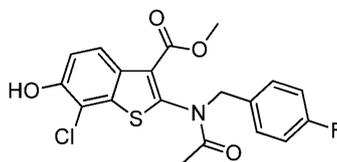
Выход: 35%. Мр. 152-155°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 407.8438  $[M]^+$  (20).  $C_{19}H_{15}ClFNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.77 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.94 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 7.07 (m, 3H), 7.20 (d,  $J=8.9$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

Пример 26. Метил 2-[ацетил(3-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5m.



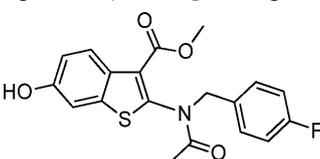
Выход: 30%. Мр. 145-150°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 374.3991  $[M]^+$  (18).  $C_{19}H_{16}FNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.68 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.99 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 6.98 (dd,  $J=8.9, 2.5$  Hz, 1H), 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).

Пример 27. Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4n.



Выход: 27%. Мр. 233-235°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 407.8438  $[M]^+$  (19).  $C_{19}H_{15}ClFNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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).

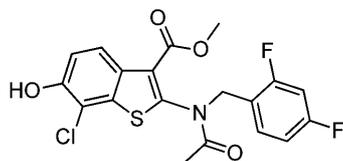
Пример 28. Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5n.



Выход: 29%. Мр. 198-202°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 374.3991  $[M]^+$  (22).  $C_{19}H_{16}FNO_4S$ .  $^1H$  NMR

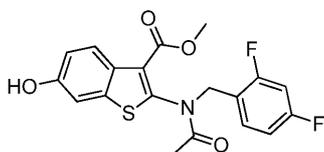
(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.65 (d, J=13.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.95 (d, J=13.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 6.97 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.10 (t, J=8.7 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 7.19 - 7.29 (m, 3H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 9.91 (s, 1H, OH).

Пример 29. Метил 2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4о.



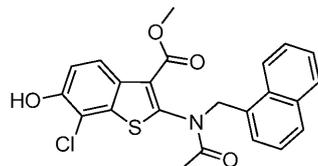
Выход: 41%. Мр. 205-210°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 425.8343 [M]<sup>+</sup> (20). C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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, H<sub>5</sub>), 7.33 (td, J=8.6, 6.7 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 10.78 (s, 1H, OH).

Пример 30. Метил 2-[ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5о.



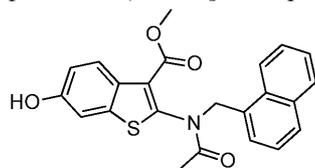
Выход: 15%. Мр. 178-180°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 391.3895 [M]<sup>+</sup> (24). C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.78 (d, J=13.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.93 (d, J=13.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.85- 7.44 (m, 5H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 9.92 (s, 1H, OH).

Пример 31. Метил 2-[ацетил(1-нафтилметил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4р.



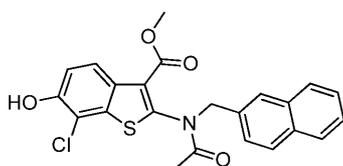
Выход: 28%. Мр. 210-212°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 439.9121 [M]<sup>+</sup> (35). C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.34 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.14 (d, J=8.8 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, H<sub>4</sub>), 10.68 (s, 1H, OH).

Пример 32. Метил 2-[ацетил(1-нафтилметил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5р.



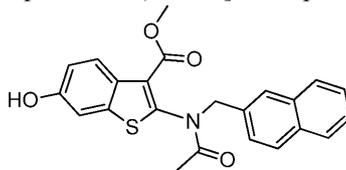
Выход: 22%. Мр. 198-202°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 405.4673 [M]<sup>+</sup> (42). C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.20 (d, J=14.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.43 (d, J=14.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 6.93 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.12 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 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, H<sub>4</sub>), 9.86 (s, 1H, OH).

Пример 33. Метил 2-[ацетил(2-нафтилметил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4q.



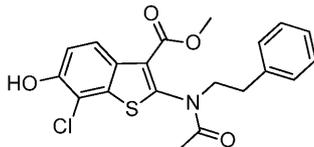
Выход: 24%. Мр. 185-190°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 439.9121 [M]<sup>+</sup> (40). C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.89 (d, J=12.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.15 (d, J=13.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 7.17 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.69 (s, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.85 (dt, J=13.5, 5.3 Hz, 3H), 8.01 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 10.72 (s, 1H, OH).

Пример 34. Метил 2-[ацетил(2-нафтилметил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5q.



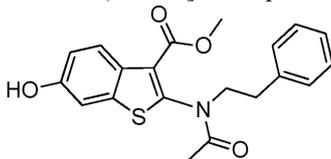
Выход: 23%. Мр. 200-202°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 405.4673  $[M]^+$  (38).  $C_{23}H_{19}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.76 (d,  $J=12.2$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 5.23 (d,  $J=12.2$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 6.96 (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. Метил 2-[ацетил(2-фенилэтил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4r.



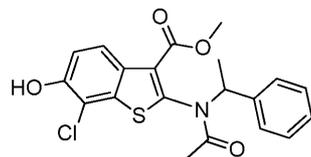
Выход: 9%. Мр. 150-155°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 403.88  $[M]^+$  (53).  $C_{20}H_{18}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.64-3.00 (m, 3H,  $PhCH_2$ ,  $NCH$ ), 3.58 - 3.76 (m, 1H,  $NCH$ ), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.93-4.12 (m, 1H,  $NCH$ ), 7.07-7.40 (m, 6H), 8.14 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.79 (s, 1H, OH).

Пример 36. Метил 2-[ацетил(2-фенилэтил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5r.



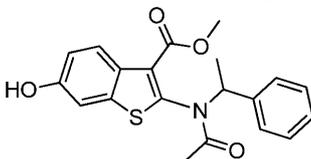
Выход: 11%. Мр. 190-194°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 369.4352  $[M]^+$  (59).  $C_{20}H_{19}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.84 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 3.62 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.02 (dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz, 1H, H5), 7.12 - 7.36 (m, 6H), 8.15 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.02 (s, 1H, OH).

Пример 37. Метил 2-[ацетил(1-фенилэтил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4s.



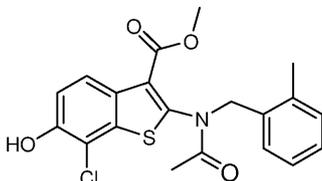
Выход: 8%. Мр. 195-200°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 403.88  $[M]^+$  (66).  $C_{20}H_{18}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_3CH$ ), 1.58 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H,  $CH_3CH$ ), 1.91 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.48 (s, 1H,  $OCH_3$ ), 3.90 (s, 2H,  $OCH_3$ ), 6.07 (brq,  $J=8.1$  Hz, 1H,  $CH_3CH$ ), 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).

Пример 38. Метил 2-[ацетил(1-фенилэтил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5s.



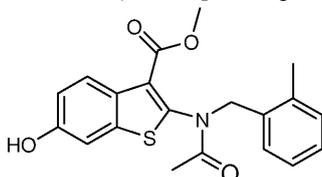
Выход: 14%. Мр. 152-157°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 369.4352  $[M]^+$  (64).  $C_{20}H_{19}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H,  $CH_3CH$ ), 1.56 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H,  $CH_3CH$ ), 1.90 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.47 (s, 1H,  $OCH_3$ ), 3.89 (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.



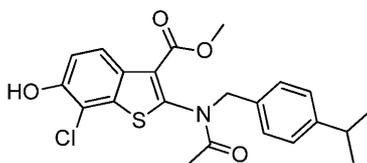
Выход: 28%. Мр. 182-184°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 403.88  $[M]^+$  (38).  $C_{20}H_{18}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.25 (s, 3H,  $CH_3Ar$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.64 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 4.94 (d,  $J=13.4$  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.



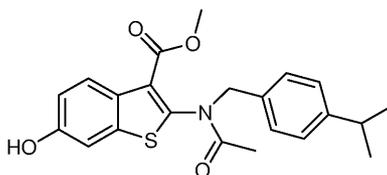
Выход: 26%. Мр. 164-168°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 369.4352  $[M]^+$  (40).  $C_{20}H_{19}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.26 (s, 3H,  $CH_3Ar$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.54 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 5.02 (d,  $J=13.8$  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. Метил 2-[ацетил(4-изопропилбензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4u.



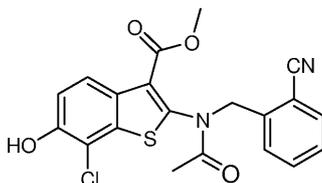
Выход: 8%. Мр. 183-186°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 431.9331  $[M]^+$  (50).  $C_{22}H_{22}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ), 1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.82 (hept,  $J=6.7$  Hz, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.60 (br s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.80 (br s, 1H,  $NCH_2$ ), 7.00 - 7.20 (m, 5H), 8.04 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, H4), 10.2 (s, 1H, OH).

Пример 42. Метил 2-[ацетил(4-изопропилбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5u.



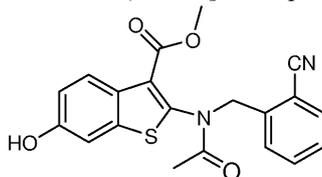
Выход: 30%. Мр. 141-145°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 397.4884  $[M]^+$  (59).  $C_{22}H_{23}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ), 1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.82 (hept,  $J=6.7$  Hz, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.65 (br s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.82 (br s, 1H,  $NCH_2$ ), 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).

Пример 43. Метил 2-[ацетил(2-цианобензил)амино]-7-хлоро-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 4v.



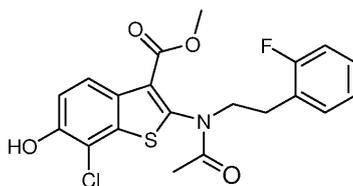
Выход: 28%. Мр. 204-208°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 414.8629  $[M]^+$  (35).  $C_{20}H_{15}ClN_2O_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.80 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 4.95 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 7.01-7.47 (m, 5H), 8.06 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.81 (s, 1H, OH).

Пример 44. Метил 2-[ацетил(2-цианобензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5v.



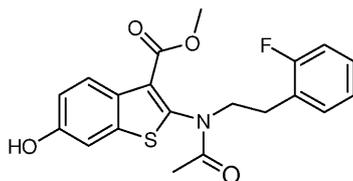
Выход: 38%. Мр. 168-172°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 380.4181  $[M]^+$  (54).  $C_{20}H_{16}FN_2O_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.88 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 5.10 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 7.05 (dd,  $J=8.9$ , 2.4 Hz, 1H, 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.



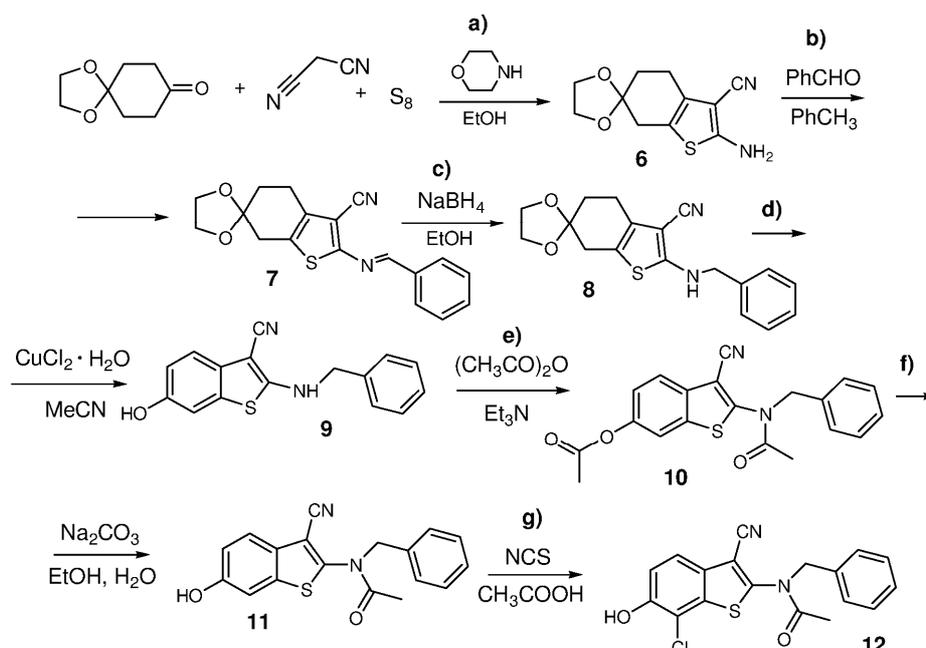
Выход: 15%. Мр. 172-174°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 421.8704  $[M]^+$  (43).  $C_{20}H_{17}ClFNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.66-3.02 (m, 2H,  $PhCH_2$ ,  $NCH_2$ ), 3.59-3.78 (m, 1H,  $NCH_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.94-4.13 (m, 1H,  $NCH_2$ ), 7.09-7.43 (m, 5H), 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.79 (s, 1H, OH).

Пример 46. Метил 2-[ацетил(2-фторфенилэтил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 5w.



Выход: 12%. Мр. 183-185°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 387.4257  $[M]^+$  (49).  $C_{20}H_{18}FNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.88 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.86 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 3.64 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 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).

Общий метод синтеза 2.



а) Получение 2-амино-4,7-дигидро-5Н-спиро[1-бензотиофен-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-карбонитрила 6.

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 70°C и охлаждают. Выпавший осадок фильтруют, промывают этанолом и кристаллизуют из смеси толуол-ацетон. Выход: 71%. Мр. 193-195°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 236.2913  $[M]^+$  (73).  $C_{11}H_{12}N_2O_2S$ .

б) Получение 2-{[(1E)-фенилметил)амино]-4,7-дигидро-5Н-спиро[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 г p-TsOH. Толуол упаривают до объема ~20 мл, осадок фильтруют, промывают толуолом и гексаном. Выход: 90%. Мр. 137-139°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 324.3979  $[M]^+$  (36).  $C_{18}H_{16}N_2O_2S$ .

в) Получение 2-(бензиламино)-4,7-дигидро-5Н-спиро[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. Выход: 88%. Мр. 134-136°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 326.4138  $[M]^+$  (46).  $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ .

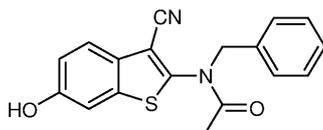
д) Получение 2-(бензиламино)-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбонитрила 9.

К смеси соединения 8 (9.78 г, 30.0 ммоль) и  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (10.2 г, 60.0 ммоль) приливают 200 мл ацетонитрила. Суспензию перемешивают при комнатной температуре 45 мин и к реакционной массе прибавляют 330 мл 0.05 М 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 30 мл смеси хлороформ-ацетон (20:1), выпавший осадок размешивают, фильтруют и промывают хлороформом. Выход: 39%. Мр. 167-169°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 280.3454  $[\text{M}]^+$  (53).  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ .

е) Получение 2-[ацетил(бензил)амино]-3-циано-1-бензотиофен-6-ил ацетата 10.

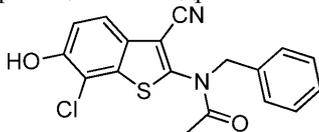
При перемешивании кипятят 30 мин соединение 9 (2.80 г, 10.0 ммоль) в 15 мл уксусного ангидрида и 2 мл триэтиламина. Уксусный ангидрид разлагают водой. Реакционную массу упаривают, остаток растворяют в этилацетате и промывают водой. Раствор сушат сульфатом натрия. Этилацетат упаривают, остаток в виде масла используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 94%. масло. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 364.4187  $[\text{M}]^+$  (39).  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ .

Пример 47. N-Бензил-N-(3-циано-6-гидрокси-1-бензотиофен-2-ил)ацетамид 11.



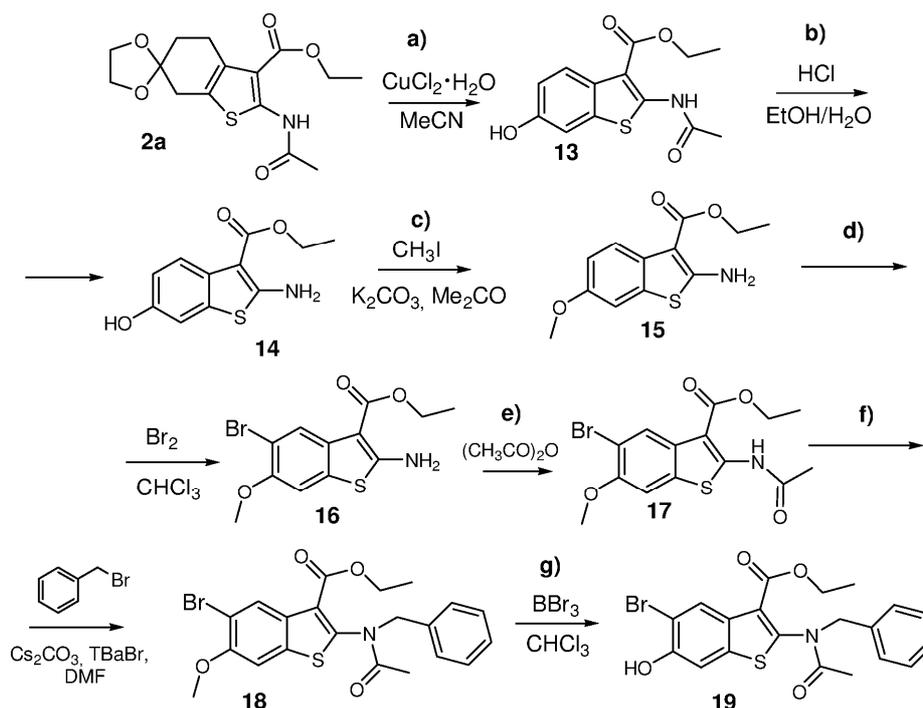
Метод f). К раствору 6 г карбоната натрия в 20 мл воды прибавляют соединение 10 (3.64 г, 10.0 ммоль) в 40 мл этанола. Суспензию кипятят при перемешивании 30 мин. Летучие вещества удаляют под вакуумом. К остатку прибавляют этилацетат и воду, смесь перемешивают, водный слой отделяют, экстракт промывают 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 ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 322.3820  $[\text{M}]^+$  (50).  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.11 (br.s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 4.98 (br s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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) хлорсукцинимид. 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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 356.8268  $[\text{M}]^+$  (46).  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 5.03 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 7.27 (m, 6H), 7.62 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, H4), 10.98 (s, 1H, OH).

## 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 ч и к реакционной массе прибавляют 330 мл 0.05 М 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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 279.3127[M]<sup>+</sup> (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 2н. HCl и 50 мл этилового спирта, раствор нагревают при температуре силиконовой бани 100°C в течение 20 ч. 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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 237.276[M]<sup>+</sup> (53).  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ .

в) 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 80°C 20 ч. 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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 251.3026[M]<sup>+</sup> (75).  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ .

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 ч. 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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 330.1986[M]<sup>+</sup> (57).  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{S}$ .

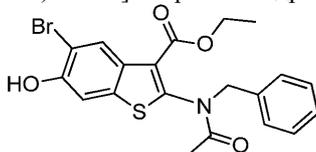
е) Получение этил 2-(ацетиламино)-5-бром-6-метокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата 17.

Соединение 16 (0.3 г) суспендируют в уксусном ангидриде (5 мл). Кипятят 1 ч. 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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 372.2353[M]<sup>+</sup> (65).  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{S}$ .

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

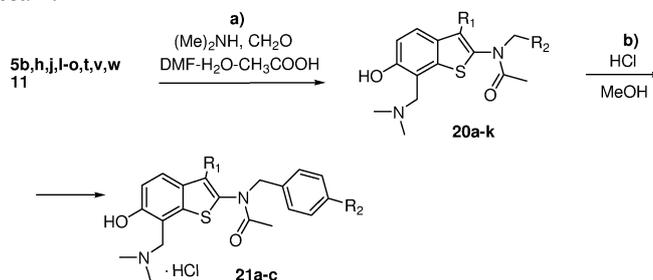
Метод синтеза аналогично синтезу соединений 3а-с. Реакцию проводят 96 ч. В остаток, полученный после упаривания этилацетата, добавляют ацетон и отфильтровывают продукт реакции 18. Выход: 75%. Мр. 175-180°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 462.3578[M]<sup>+</sup> (57). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>S.

Пример 49. г) Этил 2-[ацетил(бензил)амино]-5-бром-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 19.

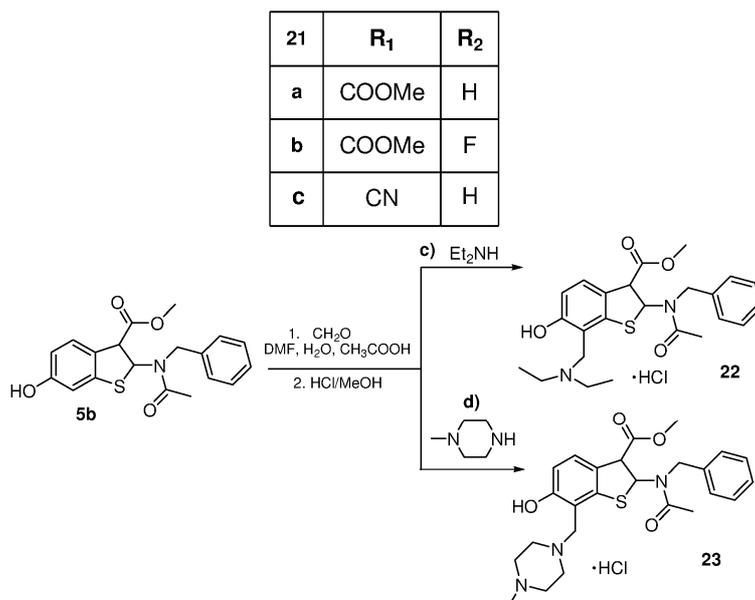


При охлаждении в раствор соединения 18 (0.64г, 1 ммоль) в 20 мл хлороформа добавляют трибромид бора (1.3 мл, 10 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Выливают в 60 мл ледяной воды. Органический слой отделяют, хлороформ упаривают, остаток перемешивают с водой 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, этиловым спиртом, гексаном. Кристаллизуют из этанола. Выход: 93%. Мр. 201-203°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 448.3313[M]<sup>+</sup> (38). C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.18 (s, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.58 (br s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.06 (br s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 7.05-7.35 (m, 5H, Ph), 7.45 (s, 1H, H7), 8.41 (s, 1H, H4), 10.71 (s, 1H, OH).

Общая схема синтеза 4.



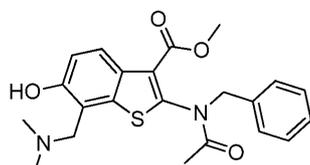
20	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
a	COOMe	
b	COOMe	
c	COOMe	
d	COOMe	
e	COOMe	
f	COOMe	
g	COOMe	
h	CN	
i	COOMe	
j	COOMe	
k	COOMe	



а) Получение производных метил 2-[ацетил(R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>-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.

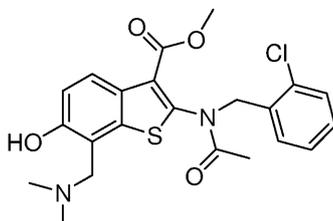
К раствору соединения 5b, h, l-o, w или 11 (1.00 ммоль) в 5 мл ДМФА прибавляют 40% водный раствор диметиламина (0.563 г, 5.00 ммоль), 1 мл уксусной кислоты и 37% водный раствор формальдегида (0.216 г, 2.00 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре 24ч. (для 20a-g) и 72 ч (для 20h). К реакционной 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.

Пример 50. Метил 2-[ацетил(бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20a.



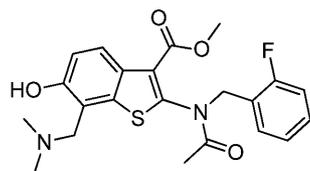
Выход: 64%. Мр. 135-140°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 412.503[M]<sup>+</sup> (79). C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.20 (d, J=1.4 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.83 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H, H5), 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.



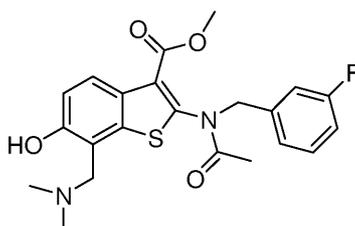
Выход: 82%. Мр. 132-136°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 446.9478[M]<sup>+</sup> (80). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.50 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.79 (d, J=12.5Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.96 (d, J=12.5Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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=8.9 Hz, 1H, H4).

Пример 52. Метил 2-[ацетил(2-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20с.



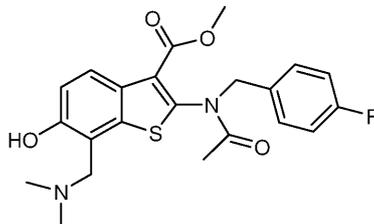
Выход: 78%. Мр. 120-125°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 430.4935[M]<sup>+</sup> (86). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.40 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.85 (d, J=12.5Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.97 (d, J=12.5Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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. Метил 2-[ацетил(3-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20d.



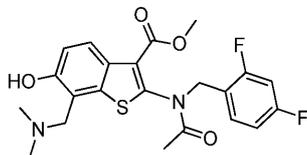
Выход: 80%. Мр. 142-144°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 430.4935[M]<sup>+</sup> (90). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.45 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.99 (s, 1H, NCH<sub>2</sub>), 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. Метил 2-[ацетил(4-фторбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20е.



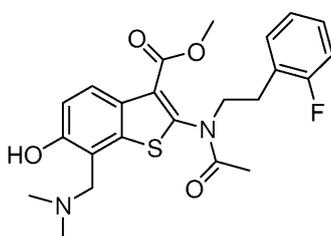
Выход: 46%. Мр. 145-149°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 430.4935[M]<sup>+</sup> (93). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.38 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.80 (d, J=12.5Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 5.02 (d, J=12.5Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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.



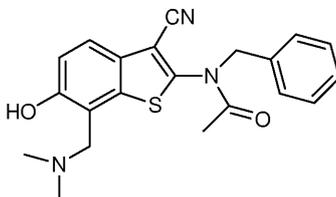
Выход: 44%. Мр. 118-122°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 448.484[M]<sup>+</sup> (35). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.18 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.79 (d, J=13.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.91 (d, J=13.6Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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).

Пример 56. Метил 2-{ацетил[2-(2-фторфенил)этил]амино}-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20g.



Выход: 67%. Мр. 114-120°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 444.5201[M]<sup>+</sup> (76). C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.60 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 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).

Пример 57. N-бензил-N-(3-(цианокарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиен-2-ил)ацетамид 20h.

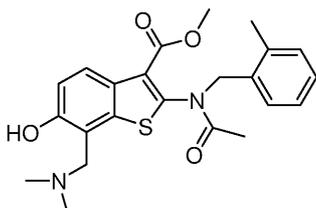


Выход: 89%. Масло. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 4074866.484[M]<sup>+</sup> (55). C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.76 (s, 6H), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.89 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.00 - 7.45 (m, 6H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1H, H4).

б) Получение производных метил 2-[ацетил(R<sub>2</sub>-бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилатагидрохлоридов 21a,b и N-бензил-N-{3-(цианокарбонилкарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-2-ил}ацетамида гидрохлорида 21с.

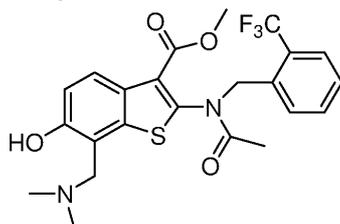
Соединения 20a,e (1 ммоль) и 20h (1 ммоль) суспендируют в 15 мл метанола. К суспензии прибавляют раствор HCl в метаноле до pH ~2. Суспензию перемешивают при комнатной температуре 30 мин, упаривают спирт, добавляют диэтиловый эфир и отфильтровывают осадок, тщательно промывают эфиром. В случае использования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

Пример 58. Метил 2-[ацетил(2-метилбензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилат 20i.



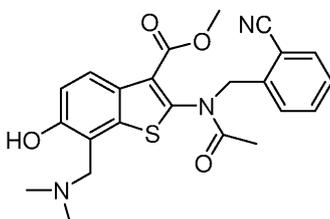
Выход: 76%. Мр. 155-160°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 426.5296 M]<sup>+</sup> (79). C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.15 (d, J=1.4 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.67 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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.



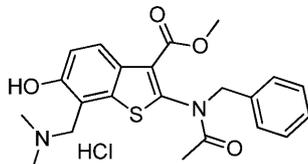
Выход: 46%. Мр. 184-188°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 480.501 [M]<sup>+</sup> (67). C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.24 (d, J=1.4 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.87 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H, H5), 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.



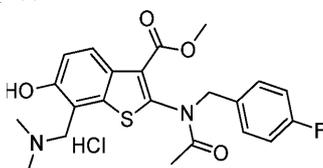
Выход: 73%. Мр. 178-182°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 437.5125  $[M]^+$  (69).  $C_{23}H_{23}N_3O_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.92 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.26 (d,  $J=1.4$  Hz, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.71 (s, 2H,  $CH_2N(CH_3)_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.89 (br s, 2H,  $NCH_2$ ), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H5), 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 21а.



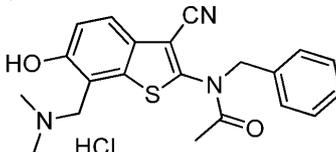
Выход: 95%. Мр. 190-194°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 448.9637 $[M]^+$  (30).  $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.75 (s, 6H), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.35 (s, 2H,  $CH_2N(CH_3)_2$ ), 4.72 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 4.95 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 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-бензотиофен-3-карбоксилат гидрохлорид 21b.



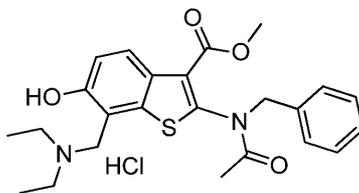
Выход: 78%. Мр. 130°C с разложением. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 466.9541 $[M]^+$  (35).  $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.76 (d,  $J=4.2$  Hz, 6H), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.36 (d,  $J=4.7$  Hz, 2H  $CH_2N(CH_3)_2$ ), 4.70 (d,  $J=14.5$ Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 4.92 (d,  $J=14.5$ Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 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. N-Бензил-N-{3-(цианокарбонилкарбонил)-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиен-2-ил}ацетамид гидрохлорид 21с.



Выход: 58%. Мр. 120-125°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 407.484 $[M]^+$  (55).  $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.14 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.76 (s, 6H), 4.38 (s, 2H,  $CH_2N(CH_3)_2$ ), 5.00 (s, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 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).

Пример 64.

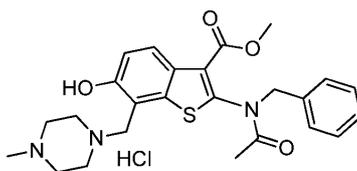


Метил 2-[ацетил(бензил)амино-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксилата гидрохлорид 22.

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.

Выход: 65%. Мр. 210-215°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 477.0168  $[M]^+$  (35).  $C_{24}H_{29}ClN_2O_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 1.98 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.11 (br. s, 4H), 3.73 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.31 (s, 2H), 4.68 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 4.99 (s, 1H,  $NCH_2$ ), 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).

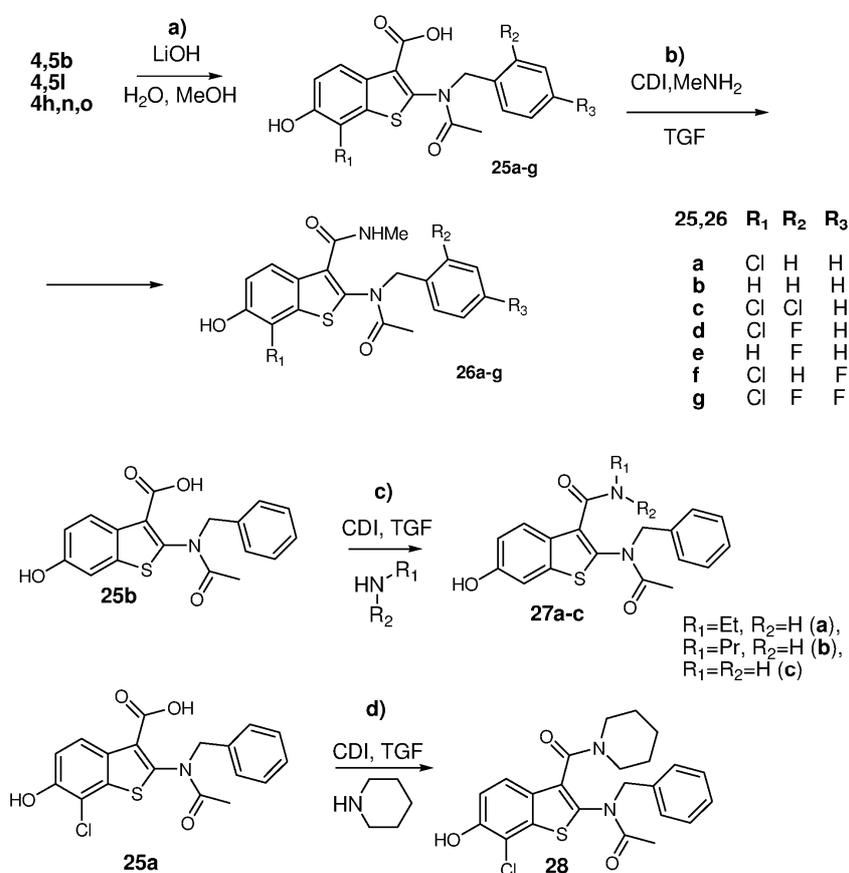
Пример 65. Метил 2-[ацетил(бензил)амино-6-гидрокси-7-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-бензотиофен-3-карбоксилат гидрохлорид 23.



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 суток. Далее обрабатывают реакционную массу и выделяют соединение 23, аналогично синтезу соединения 22.

Выход: 55%. Мр. 170°C с разложением. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 504.0422 [M]<sup>+</sup> (27). C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.15 (s, 3H), 2.30 (br. m, 8H), 3.66 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (d, J=14.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.13 (d, J=14.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 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).

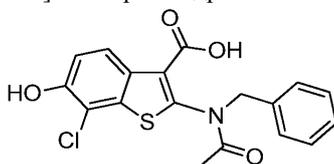
Общая схема синтеза 5.



а) Получение производных 2-[ацетил(R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>-бензил)амино]-6-гидрокси-7-R<sub>1</sub>-1-бензотиофен-3-карбоновых кислот 25а-г.

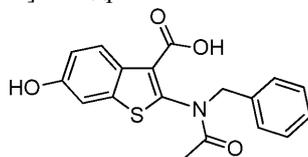
Суспензию соответствующего исходного (2 ммоль) в водном метаноле (10 мл воды и 25 мл метанола) и гидроксида лития (6 ммоль) нагревают в бомбе на масляной бане при температуре бани 80°C 20 ч. Охлаждают, в раствор добавляют HCl до pH ~2. Спирт упаривают, в масляный остаток добавляют воду, декантируют. Снова добавляют воду и перемешивают при охлаждении 3 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой, растирают на фильтре со смесью гексана и диэтилового эфира (1:1) или только со эфиром.

Пример 66. 2-[Ацетил(бензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25а.



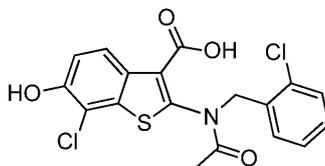
Выход: 80%. Мр. 240-245°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 375.8268  $[M]^+$  (18).  $C_{18}H_{14}ClNO_4S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.96 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.39 (d,  $J=15.1$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 5.31 (d,  $J=15.1$  Hz, 1H,  $NCH_2$ ), 7.17 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, 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).

Пример 67. 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25b.



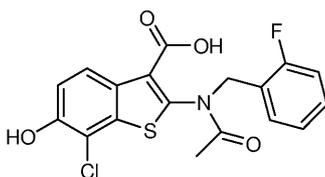
Выход: 86%. Мр. 130-135°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 341.382  $[M]^+$  (96).  $C_{18}H_{15}NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.80 (br s, 2H,  $NCH_2$ ), 6.91 (dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz, 1H, H5), 7.15-7.39 (m, 6H), 7.58 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H,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

Пример 68. 2-[Ацетил(2-хлорбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25c.



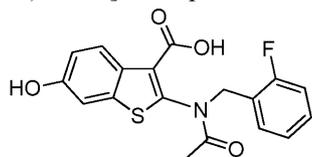
Выход: 73%. Мр. 265-270°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 410.2716  $[M]^+$  (15).  $C_{18}H_{13}Cl_2NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.01 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.80 (br s, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 7.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H5), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.49 (m, 1H), 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H4), 10.69 (s, 1H, OH), 13.53 (s, 1H, COOH).

Пример 69. 2-[Ацетил(2-фторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25d.



Выход: 63%. Мр. 230-234°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 393.8173  $[M]^+$  (20).  $C_{18}H_{13}ClFNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.95 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.52 (d, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 5.32 (d, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 7.01 - 7.42 (m, 6H), 8.14 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H4), 10.81 (s, 1H, OH).

Пример 70. 2-[Ацетил(2-фторбензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25e.

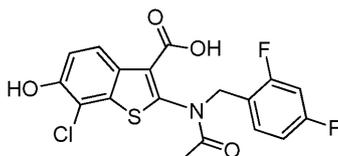


Выход: 85%. Мр. 140-145°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 359.3725  $[M]^+$  (17).  $C_{18}H_{14}FNO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.04 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.82 (br s, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 7.01 - 7.38 (m, 6H), 7.45 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H4), 10.01 (s, 1H, OH), 13.42 (s, 1H, COOH).

2-[ацетил(4-фторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25f.

Выход: 83%. Мр. 220-224°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 393.8173  $[M]^+$  (21).  $C_{18}H_{13}ClFNO_4S$ .

Пример 71. 2-[Ацетил(2,4-дифторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоновая кислота 25g.

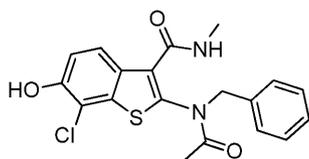


Выход: 68%. Мр. 238-242°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 411.8077  $[M]^+$  (20).  $C_{18}H_{12}ClF_2NO_4S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.94 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.62 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 5.12 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ), 6.94- 7.24 (m, 2H), 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).

b) Получение производных 2-[ацетил(R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>-бензил)амино]-7-R<sub>1</sub>-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 26a-g.

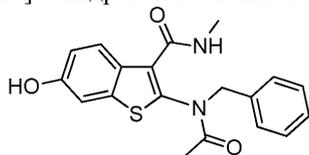
К раствору соответствующего исходного соединения 25a-g (1 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ добавляют карбонилдиимидазол (2 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Затем добавляют безводный раствор метиламина в диоксане (3 ммоль). И перемешивают еще 1 ч. Летучие вещества удаляют под вакуумом, в остаток 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.

Пример 72. 2-[Ацетил(бензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 26a.



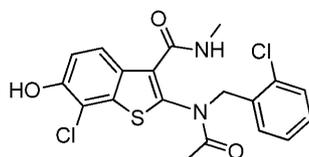
Выход: 53%. Мр. 192-195°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 388.8687 [M]<sup>+</sup> (67). C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.74 (d, J=4.6 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.86 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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).

Пример 73. 2-[ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 26b.



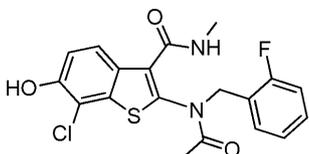
Выход: 33%. Мр. 158-162°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 354.4239 [M]<sup>+</sup> (56). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.74 (d, J=4.5 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.82 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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).

Пример 74. 2-[ацетил(2-хлорбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 26c.



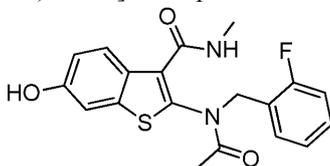
Выход: 53%. Мр. 200-202°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 423.3134[M]<sup>+</sup> (67). C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.77 (d, J=4.5 Hz, NCH<sub>3</sub>), 4.95 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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).

Пример 75. 2-[ацетил(2-фторбензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 26d.



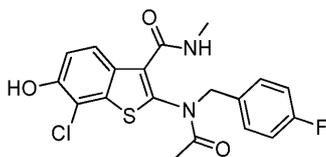
Выход: 38%. Мр. 108-112°C. Mass (EI), m/z (I<sub>relat.</sub>(%)): 406.8591 [M]<sup>+</sup> (67). C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.73 (d, J=4.6 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.91 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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.



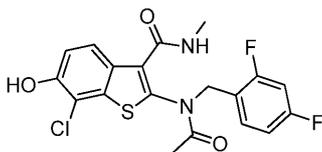
Выход: 35%. Мр. 105-112°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 372.4144  $[M]^+$  (67).  $C_{19}H_{17}FN_2O_3S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.03 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.74 (d,  $J=4.6$  Hz, 3H,  $NCH_3$ ), 4.89 (s, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H5), 7.31 - 7.06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

Пример 77. 2-[Ацетил(бензил)амино]-7-хлор-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 26f.



Выход: 53%. Мр. 192-195°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 406.8591  $[M]^+$  (67).  $C_{19}H_{16}ClFN_2O_3S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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.

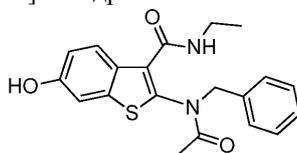


Выход: 38%. Мр. 125-130°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 424.8496  $[M]^+$  (14).  $C_{19}H_{15}ClF_2N_2O_3S$ .  $^1H$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.04 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.72 (d,  $J=4.5$  Hz, 3H,  $NCH_3$ ), 4.87 (brs, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 6.97 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.34 (td,  $J=8.7, 6.6$  Hz, 1H, H6'), 7.57 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, H4), 8.17 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, OH).

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

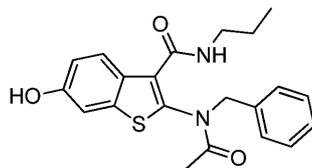
Синтез аналогичен синтезу соединений по примерам 69-75, за исключением используемого амина.

Пример 79. 2-[Ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-N-этил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 27a.



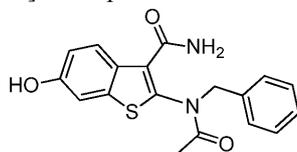
Для синтеза используют безводный раствор диоксана, насыщенный этиламином. Выход: 17%. Мр. 138-142°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 368.4505  $[M]^+$  (38).  $C_{20}H_{20}N_2O_3S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.11 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 2.02 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 3.23 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_2CH_2$ ), 4.91 (br s, 2H,  $NCH_2$ ), 6.93 (dd,  $J=8.8, 2.3$  Hz, 1H, H5), 7.08 - 7.45 (m, 6H), 7.56 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H4), 8.18 (br s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, OH).

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°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 382.4771  $[M]^+$  (77).  $C_{21}H_{22}N_2O_3S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.11 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 2.02 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.21 (m, 2H,  $CH_2CH_2$ ), 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).

Пример 81. 2-[Ацетил(бензил)амино]-6-гидрокси-1-бензотиофен-3-карбоксамид 27с.

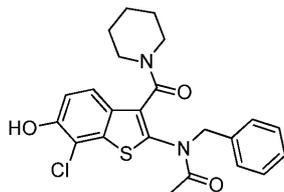


Для синтеза используют метанольный раствор аммиака.

Выход: 12%. Мр. 110-115°C. Mass (EI), m/z ( $I_{\text{relat.}}(\%)$ ): 340.3973  $[M]^+$  (47).  $C_{18}H_{16}N_2O_3S$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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<sub>2</sub>), 9.74 (s, 1H, OH).

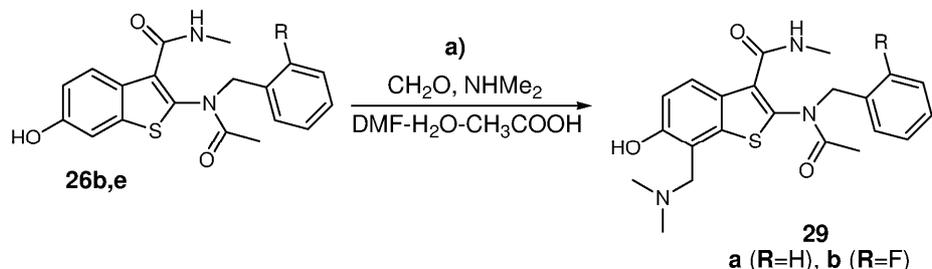
Пример 82. N-Бензил-N-[7-хлор-6-гидрокси-3-(пиперидин-1-илкарбонил)-1-бензотиен-2-ил]ацетамид 28.



d) К раствору соединения 25а (0.5 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ добавляют карбонилдиимдазол (1 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Затем добавляют пиперидин (1.5 ммоль). И перемешивают еще 18 ч. Летучие вещества удаляют под вакуумом, в остаток добавляют воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают водой 2 раза, хлороформ 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.

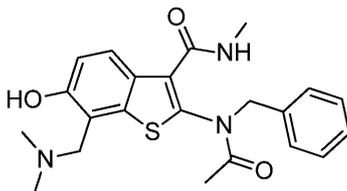
Выход: 12%. Мр. 95-100°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 442.9591[M]<sup>+</sup> (16). C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.12-1.77 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.01 (d,  $J=12.9$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.92 (d,  $J=13.0$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.81 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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).

Общая схема синтеза 6.



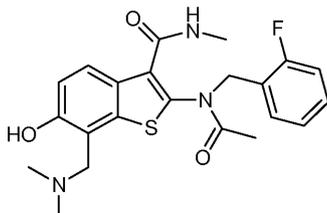
Синтез аналогичен синтезу соединений по примерам 69-75.

Пример 83. 2-[Ацетил(бензил)амино]-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 29а.



Выход: 18%. Мр. 145-147°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 411.5183 [M]<sup>+</sup> (16). C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.19 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (d,  $J=4.6$  Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.83 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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).

Пример 84. 2-[Ацетил(2-фторбензил)амино]-7-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-N-метил-1-бензотиофен-3-карбоксамид 29b.



Выход: 65%. Мр. 122-126°C. Mass (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{relat.}}$ (%)): 429.5988 [M]<sup>+</sup> (23). C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.20 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.75 (d,  $J=4.6$  Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.83 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 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).

Пример 85. Описание испытаний по определению цитотоксичности и противовирусной активности соединений формулы (I).

Цитотоксичность производных 2-ацетидамо-6-гидроксибензотиофена.

Для изучения цитотоксичности соединений использовали микротетразолиевый тест (МТТ). С этой целью на среде для клеточных культур MEM готовили серии трехкратных разведений каждого соединения (300-0,1 мкг/мл). Клетки MDCK сеяли на 96-луночные планшеты и выдерживали 24 ч при 36°C в 5% CO<sub>2</sub> до формирования монослоя. Серийные разведения исследуемых веществ вносили в лунки планшетов (0,2 мл на лунку) и инкубировали в течение 48 ч при 36°C в 5% CO<sub>2</sub>. Степень разрушения клеточного 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 (CC<sub>50</sub>) 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 CC<sub>50</sub> приведены как среднее значение ± стандартное отклонение для трех повторностей и результаты представлены в табл. 1.

Пример 86. Определение активности в отношении вируса гриппа производных 2-ацетидамо-6-гидроксибензоитофена 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% CO<sub>2</sub>. 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% CO<sub>2</sub>. 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 (TCID<sub>50</sub>) 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 процентах от контрольных значений (без препаратов) и использовали для регрессионного анализа, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали 50% эффективную дозу (IC<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub> к IC<sub>50</sub>). Рассчитанные значения IC<sub>50</sub> приведены как среднее значение ± 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-гидроксibenзотиофена

Пример	CC <sub>50</sub> (MDCK), мкг/мл	IC <sub>50</sub> (A, H1N1), мкг/мл	SI*
1	>300	6,7±1,1	45
2	11,7±0,6	0,5±0,7	23
3	4,5±0,3	0,03±0,003	150
4	200±0,0	0,34±0,81	600
5	4,1±0,2	1±0,3	4
7	2,2±0,3	0,3±0,5	7
8	13,9±1,1	0,3±0,4	46
9	8,3±0,3	0,08±0,003	104
16	21±1,8	<3	7
21	5,6±0,2	0,5±0,9	11
22	3,2±0,8	0,8±1,2	4
23	>300	4±0,6	75
24	>300	31±2	10
25	25,5±2,7	2,5±0,3	10
27	39,8±2,5	3,98±0,4	10
28	240±19	5,9±0,7	41
29	>300	19±2,1	16
30	>300	30±2,8	10
32	>300	68±8	4
33	3,7±0,4	1±0,2	4
36	>300	4,9±0,6	61
37	24,5±2,2	4,9±0,6	5
38	30±3,2	7,9±1,0	4
41	5±0,5	1±0,2	5
42	10±0,9	3±0,4	3
47	16,8±1,5	0,6±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
<b>Умифеновир</b>	16±0,9	6,7±2,2	2
<b>Метилглютионитрооксодигидрот риазолотриазинид натрия (Триазавирин)</b>	298±22	202±31	1
<b>Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)</b>	300±12	300±14	1

\* SI - Индекс селективности.

Пример 87. Исследование эффективности производных 2-ацетидамо-6-гидроксибензотиофена 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 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 клетках (BENEX а.с., Чешская республика, тип ТЗА, S=1200 см<sup>2</sup>) барьера открытого типа группами по 15 особей, на подстилке из опилок. Клетки покрыты стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. Площадь пола в клетке содержания для одного животного составила 80 см<sup>2</sup> (минимально допустимая площадь 40 см<sup>2</sup>). Корм для содержания лабораторных животных, рецепт № ПК-120-2\_173000 "Лабораторкорм" (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, вос-

становливающих веществ, диоксида углерода, нитратов и нитритов, аммиака, 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 подстилки использовали древесные гранулы (ООО "Биосфера", Санкт-Петербург, Россия).

Исследуемые образцы: 6 образцов производных 2-ацетамид-6-гидроксибензотиофена (пример 3, 23, 52, 61, 72, 73). Препараты сравнения: Умифеновир, Озелтамивир и имидазолэтанамид пентандиовой кислоты. Перед проведением эксперимента образцы растворяли или суспендировали 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 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  $2.5 \times 10^3$  ЭИД<sub>50</sub>/животное из расчета по 0.025 мл вирусосодержащего материала в каждую ноздрю.

Исследуемые препараты вводили в суточных дозах 1 раз в сутки в объеме 0,2 мл. Соединения вводили перорально при помощи одноразового инсулинового шприца с желудочным зондом. Изучаемые образцы вводили животным по лечебно-профилактической схеме: за 4 ч до инфицирования, через 4 ч после инфицирования, далее 1 раз в день в течение 5 дней. Всего для проведения эксперимента было сформировано 24 групп животных.

Гибель животных в группах опыта фиксировали ежедневно в течение 15 дней после инфицирования. В качестве показателей эффективности в эксперименте использовали оценку показателей выживаемости в группах (процент смертности (М), индекс защиты (ИЗ)).

Сравнительное исследование эффективности химических соединений были проведены в соответствии с Методическими указаниями по изучению специфической противовирусной активности фармакологических веществ (2005), Приказом Минздрава России от 23.08.2010 № 708н "Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации", а также принимая во внимание рекомендации международных разрешительных органов (Всемирной организации здравоохранения, Центра экспертизы и изучения лекарств Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США).

Эксперимент проводился слепым методом, образцы были охлаждены, включая контроль.

Результаты изучения динамики гибели животных в контрольных и опытных группах представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели протективной активности производных 2-ацетамидо-6-гидроксибензотиофена формулы (I) на модели экспериментальной летальной гриппозной пневмонии у мышей

Группы		Выживаемость		Смертность по дням							Титр вируса, IgТЦИД 50/0.1мл*
При-мер	Доза мг/кг/день	Живые /общее	смертность %								
23	20	3/10	70				3	3	1		4,25

	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.

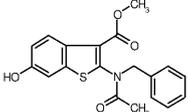
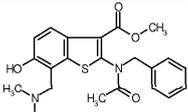
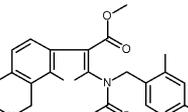
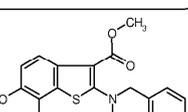
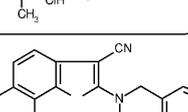
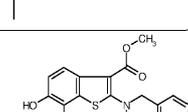
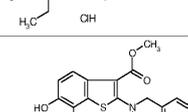
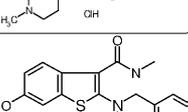
В группе животных, получавших физиологический раствор (контрольное вещество) заражение вирусом гриппа приводило к специфической смертности животных, начиная с первых суток после инфицирования. К 15 суткам эксперимента гибель животных в группе животных, получавших плацебо, составила 100%. Применение референс препаратов Умифеновира, Озелтамивира, 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.

Пример 88. Определение активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 производных 2-ацетамидо-6-гидроксибензотиофена 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 25 мкМ. 100 мкл раствора экспериментального соединения были добавлены к клеткам U2-OS ACE2 в среде ( $8 \times 10^3$  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 ч, фиксировали 8% PFA в течение 30 мин 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 (Opera Phoenix), который измеряет количество инфицированных клеток (сигнал GFP) и выживаемость (сигнал Hoechst). Было проведено два эксперимента. Концентрация стокового образца для всех образцов была 25 мМ. Результаты представлены в табл. 3. IC50 указывает на концентрацию, подавляющую инфекцию на 50%.

Таблица 3

Противовирусная активность производных 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена формулы (I) в отношении вируса SARS-Cov-2

Пример		IC50, $\mu\text{M}$	Цитотоксичность $\mu\text{M}$
4		10,58	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
50		9,08	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
55		15,57	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
62		11,32	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
63		40,48	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
64		9,12	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
65		9,80	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
73		23	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$
Умифеновир		76	Не токсично до 2500 $\mu\text{M}$

Пример 89. Исследование острой и подострой токсичности производных 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена на мышах.

Исследование проведено на половозрелых мышах линии BALB/c, в возрасте 8-12 недель, с массой тела  $20 \pm 2$  г. Оценивалась острая токсичность пяти производных 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена методом фиксированной дозы согласно OECD Test Guideline 420: "Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure" (см. данные онлайн-библиотеки Организации экономического сотрудничества и развития, URL: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure\\_9789264070943-en](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 отсроченного наблюдения и оценкой местнораздражающего действия при их внутрижелудочном введении мышам обоего пола в различных дозах.

Изучаемые вещества вводились фиксированными объемами в диапазоне испытываемых доз. Вводимый мышам объем составлял 0,1 мл /10г массы тела. Вещества вводили в виде суспензии в 1% крахмаль-

ном клейстере. Перед введением дозы животных ограничивали в пище не менее 3 ч перед введением дозы, вода - в свободном доступе.

Таблица 4

Острая токсичность производных 2-ацетиамидо-6-гидроксibenзоthиофена 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

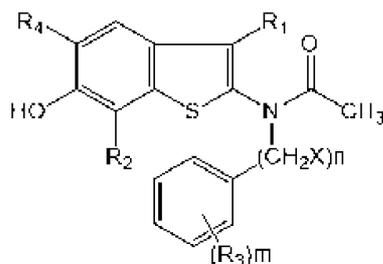
\* Класс опасности согласно Рекомендациям ООН ST/SG/AC.10/30/Rev.4\* "Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС)".

При изучении подострой токсичности и местнораздражающего действия половозрелым мышам линии BALB/c обоего пола длительно в течение 14 дней производили ежедневное внутрижелудочное введение исследуемых веществ, указанных в табл. 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.

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. 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-гидроксibenзоthиофена общей структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I),

где R<sup>1</sup> представляет собой CN, COOH, COOAlk, CONHAlk, CON(Alk)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, Hal, CH<sub>2</sub>(NAlk)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой Hal, Alk, OAlk, CF<sub>3</sub> или две близлежащие группы R<sup>3</sup> образуют группу -CH=CH-CH=CH-;

R<sup>4</sup> представляет собой H или Hal;

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

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

в группе N(Alk)<sub>2</sub> две группы Alk вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- группу, причем p=3-5, одна из указанных CH<sub>2</sub> групп может быть замещена атомом азота, кислорода или группой -N-CH<sub>3</sub>.

2. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксibenзоthиофена по п.1, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой COOAlk или CONHAlk, n равно 1.

3. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена по п.1, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой  $COOMe$ ,  $R^2$  представляет собой  $H$ ,  $Cl$  или  $CH_2(NAlk)_2$  и  $n$  равно 1.
4. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена общей формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой  $CONHMe$ ,  $R^2$  представляет собой  $H$ ,  $Cl$  или  $CH_2(NAlk)_2$  и  $n$  равно 1.
5. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена общей формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой  $CN$ ,  $R^2$  представляет собой  $H$ ,  $Cl$  или  $CH_2(NAlk)_2$  и  $n$  равно 1.
6. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, обладающее противовирусной активностью.
7. Производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена по п.6, отличающееся тем, что противовирусной активностью является противовирусная активность в отношении вируса гриппа А и коронавируса SARS-CoV-2.
8. Применение производного 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 в качестве противовирусного компонента в составе лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, опосредованного вирусной инфекцией.
9. Применение производного 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена по п.8, отличающееся тем, что вирусная инфекция является инфекцией, вызываемой РНК-содержащими респираторными вирусами, вирусом гриппа или коронавирусами.
10. Применение производного 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена по п.8 или 9, отличающееся тем, что вирусная инфекция является вирусом гриппа А или коронавирусом SARS-CoV-2, а заболеванием является грипп или COVID 19.
11. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусной активностью, содержащая в эффективном количестве производное 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена по любому из пп.1-7 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.
12. Фармацевтическая композиция по п.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.
13. Способ предупреждения или лечения заболевания, опосредованного вирусной инфекцией, включающий введение или нанесение субъекту в эффективном количестве производного 2-ацетиамидо-6-гидроксибензотиофена общей структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по любому из пп.11, 12.
14. Способ предупреждения или лечения по п.13, отличающийся тем, что вирусная инфекция является вирусом гриппа, а заболеванием является грипп А.

