

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091889 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.29

(22) Дата подачи заявки
2019.02.08

(51) Int. Cl. C07D 333/58 (2006.01)
C07D 333/78 (2006.01)
C07D 333/80 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 18305133.3

(32) 2018.02.08

(33) EP

(86) PCT/EP2019/053074

(87) WO 2019/154950 2019.08.15

(71) Заявитель:
ЭНИО ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:

Мельдрем Эрик (CH), Де Шассе Бенуа (FR), Мэйчин Питер, Ланаро Роберта, Маклеод Калум, Мейлегю Карин Фабьенн, Прузи Никола, Веси Дэвид Ричард, Уиншип Пол Колин Майкл, Чэмберс Марк (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому классу конденсированных производных тиофена и их применению для лечения заболеваний, таких как инфекция, злокачественное новообразование, метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения накопления железа и воспалительные заболевания.

A1

202091889

202091889

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563925EA/019

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности, к конденсированным производным тиофена и их применению для лечения заболеваний, таких как инфекция, злокачественное новообразование, метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения накопления железа и воспалительные заболевания.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вирусами являются небольшие инфекционные агенты, которые реплицируются только внутри живых клеток других организмов. Они могут инфицировать все типы живых организмов, начиная от животных и растений и заканчивая микроорганизмами, включая бактерии и археи. Известно, что из них более 400 видов вируса являются причинами заболеваний человека, многие из которых приводят к серьезным патологиям и, в конечном итоге, к смерти. В частности, в 2012 году ВИЧ был классифицирован как шестая по значимости причина смерти в мире при 1,5 миллионов смертей в год (ВОЗ, Информационный бюллетень № 310, 2014). Вирусы сезонного гриппа являются причиной гриппа, который поражает примерно 20% населения мира и вызывает от 250000 до 500000 смертей в год (ВОЗ, Информационный бюллетень № 211, 2014). Из других примеров, гепатиты В и С являются причиной в общей сложности около 1,4 миллиона случаев смерти ежегодно, а вирусы папилломы человека ответственны за рак шейки матки, второго в мире по распространенности среди женщин злокачественного новообразования, приведшего в 2012 году к 270000 случаев смерти (ВОЗ, Информационный бюллетень, 2016).

Поскольку для репликации вирусы используют жизненно важные метаболические пути в клетках-хозяевах, их трудно устранить без использования лекарств, которые вызывают токсическое воздействие на клетки-хозяева в целом. Наиболее эффективными медицинскими подходами к вирусным заболеваниям являются прививки для обеспечения иммунитета к инфекции и противовирусные препараты, которые избирательно препятствуют репликации вируса. В отношении стабильных вирусов для профилактического использования очень эффективны вакцины. Однако вакцины имеют ограниченное применение при лечении пациента, который уже был инфицирован. Их также трудно успешно внедрить против быстро мутирующих вирусов, таких как грипп (вакцина для которого обновляется каждый год) и ВИЧ. В этих случаях могут быть особенно полезны противовирусные препараты.

Противовирусные препараты представляют собой класс лекарств, используемых специально для лечения вирусных инфекций. Противовирусные препараты не уничтожают патогены-мишени, а тормозят их развитие. Противовирусные препараты могут быть нацелены на любую стадию жизненного цикла вируса: прикрепление к клетке-хозяину, высвобождение вирусных генов и, возможно, ферментов в клетку-хозяина, репликация

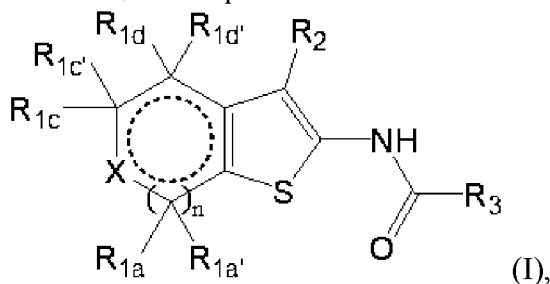
вирусных компонентов с использованием механизма клетки-хозяина, сборка вирусных компонентов в полные вирусные частицы и высвобождение вирусных частиц для инфицирования новых клеток-хозяев. Наиболее распространенными противовирусными препаратами являются аналоги нуклеозидов, которые блокируют репликацию вирусов. Большинство противовирусных препаратов используются при конкретных вирусных инфекциях, в то время как противовирусные препараты широкого спектра действия эффективны против широкого спектра вирусов.

Вскоре после разработки противовирусных препаратов появилась резистентность. Резистентность к противовирусным лекарственным средствам можно определить как сниженную восприимчивость к лекарству посредством минимально эффективного или совершенно неэффективного ответа на лечение для предотвращения связанных с конкретным вирусом заболеваний. Резистентность к противовирусным препаратам остается основным препятствием для противовирусной терапии, поскольку она развилась практически ко всем специфическим и эффективным противовирусным препаратам. Например, существует две основные группы противовирусных препаратов, доступных для лечения и профилактики гриппа: ингибиторы M2 (амантадин и римантадин) и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир). Несмотря на эффективность этих препаратов в снижении заболеваемости и смертности, связанной с гриппом, появление лекарственной резистентности ставит критическое ограничение на их применение и вызывает острую необходимость в разработке новых противогриппозных препаратов в отношении резистентных форм.

Таким образом, в настоящее время существует острая необходимость в разработке новых противовирусных препаратов, в частности, противовирусных препаратов широкого спектра действия. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой и других потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



где:

X представляет собой:

звено $-CR_{1b}R_{1b}'$,

n обозначает 0, 1 или 2;

R_{1a} , R_{1a}' , R_{1b} , R_{1b}' , R_{1c} , R_{1c}' , R_{1d} и R_{1d}' независимо представляют собой:

водород,

галоген,

(C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

(C₁-C₆)алкилокси,

циано,

арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

галоген,

(C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

гидрокси и

(C₁-C₆)алкилокси; или

R_{1a} и R_{1a'}, R_{1b} и R_{1b'}, R_{1c} и R_{1c'}, и R_{1d} и R_{1d'} вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил; или

R_{1a} или R_{1a'} и R_{1d} или R_{1d'} вместе образуют мостиковый карбоциклил;

и где по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d}, и R_{1d'} не представляют собой водород;

R₂ представляет собой -COOH;

R₃ представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,

гетероарил,

циклоалкил,

гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,

указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,

- (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C₁-C₆)алкилокси,

- -NH-(C₁-C₆)алкил или -N((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси,

- -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

- гидрокси, -CO-R₄ или -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

- (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидрокси, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо представляют собой или (C₁-C₆)алкил, -

NHCOR_7 , $-\text{NHCO}_2\text{R}_7$, где R_7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-\text{CO}_2\text{R}_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и гетероцикл,

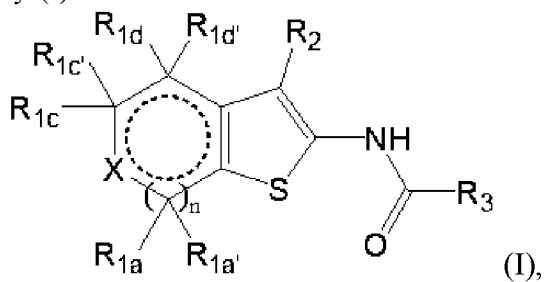
- $-\text{NHCOR}_7$ или $-\text{NHCO}_2\text{R}_7$, где R_7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и

- гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C_1-C_6) алкилокси, гидроксигруппы, галогеном или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным (C_1-C_6) алкилокси; и

стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли; и

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 2-[(4-хлорбензоиламино)-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновую кислоту.

Настоящее изобретение относится также к соединению для применения при лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно, вирусной или бактериальной инфекции, злокачественного новообразования, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства и заболевания/расстройства, связанного с накоплением железа, где соединение имеет формулу (I):



где:

X представляет собой:

звено $-\text{CR}_{1b}\text{R}_{1b'}$,

n обозначает 0, 1 или 2;

R_{1a} , $\text{R}_{1a'}$, R_{1b} , $\text{R}_{1b'}$, R_{1c} , $\text{R}_{1c'}$, R_{1d} и $\text{R}_{1d'}$ независимо представляют собой:

водород,

галоген,

(C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

(C_1-C_6) алкилокси,

циано,

арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

галоген,

(C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

гидроксигруппы и

(C_1-C_6) алкилокси; или

R_{1a} и $R_{1a'}$, R_{1b} и $R_{1b'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$, и R_{1d} и $R_{1d'}$ вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил; или

R_{1a} или $R_{1a'}$ и R_{1d} или $R_{1d'}$ вместе образуют мостиковый карбоциклил;

и где по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ не представляют собой водород;

R_2 представляет собой -COOH;

R_3 представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,

гетероарил,

циклоалкил,

гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,

указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,

- (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C_1-C_6) алкилокси,

- $-NH-(C_1-C_6)$ алкил или $-N((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C_1-C_6) алкилокси,

- $-NH$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -циклоалкил, $-N((C_1-C_6)алкил)$ -гетероциклоалкил или $-N((C_1-C_6)алкил)$ -циклоалкил, необязательно замещенные (C_1-C_6) алкилокси или $-CO-R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил,

- гидроксиды, $-CO-R_4$ или $-CO_2R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил,

- (C_1-C_6) алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидроксиды, (C_1-C_6) алкилокси, $-NR_5R_6$, где R_5 и R_6 независимо представляют собой или (C_1-C_6) алкил, $-NHCOR_7$, $-NHCO_2R_7$, где R_7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-CO_2R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и гетероцикл,

- $-NHCOR_7$ или $-NHCO_2R_7$, где R_7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и

- гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C_1-C_6) алкилокси, гидроксиды, галогеном или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным (C_1-C_6) алкилокси; и

стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли; и

В конкретном варианте осуществления R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ независимо представляют собой водород, (C_1-C_6) алкил, предпочтительно, (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или галоген,

предпочтительно, фтор; R_{1a} или $R_{1a'}$ и R_{1d} или $R_{1d'}$ вместе образуют мостиковый карбоциклил; и/или R_{1a} и $R_{1a'}$, R_{1b} и $R_{1b'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$ или R_{1d} и $R_{1d'}$ вместе образуют циклопропил.

Предпочтительно, $R_{1a}=R_{1a'}$, $R_{1b}=R_{1b'}$, $R_{1c}=R_{1c'}$ и $R_{1d}=R_{1d'}$.

В первом конкретном варианте осуществления две группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой метил, другие представляют собой водород.

Во втором конкретном варианте осуществления по меньшей мере три группы, предпочтительно, четыре группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой метил, другие представляют собой водород.

В третьем конкретном варианте осуществления R_{1b} и $R_{1b'}$ вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил, и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород.

В частности, R_3 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазол или пиазол, предпочтительно, фенил, необязательно замещенные по меньшей мере одним радикалом, определенным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген, предпочтительно, фтор или бром;
- (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,
- $-NH-(C_1-C_6)$ алкил или $-N-((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенные (C_1-C_6) алкилокси, гетероциклоалкилом, выбранным из группы, включающей тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, пиперидинил и азетидинил, или циклоалкилом, предпочтительно, циклобутилом или циклогексилем, где указанные циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены (C_1-C_6) алкилокси или $-CO-R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил,
- $-NH$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -циклоалкил, $-N((C_1-C_6)алкил)$ -гетероциклоалкил или $-N((C_1-C_6)алкил)$ -циклоалкил, предпочтительно, $-NH$ -тетрагидропиранил, $-N(CH_3)$ -тетрагидропиранил, $-NH$ -тетрагидрофуранил, $-NH$ -пиперидинил, $-NH$ -азетидинил, $-NH$ -оксетанил, $-NH$ -циклогексил или $-N(CH_3)$ -циклобутил, где указанные $-NH$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -циклоалкил, $-N((C_1-C_6)алкил)$ -гетероциклоалкил или $-N((C_1-C_6)алкил)$ -циклоалкил необязательно замещены (C_1-C_6) алкилокси или $-CO-R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил,
- (C_1-C_6) алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, (C_1-C_6) алкилокси и гетероцикл, предпочтительно, тетрагидропиранил или оксетанил, и
- гетероциклоалкил, предпочтительно, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил и азетидинил, или спирогетероциклоалкил, предпочтительно, пиперидинил, спиро-соединенный с оксетанилом, где указанные гетероциклоалкил и

спирогетероциклоалкил необязательно замещены (C₁-C₆)алкилокси, гидроксигруппы, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси, и

- гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

В следующем варианте осуществления R₃ представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, имидазолил или пиразинил, предпочтительно, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразолил, необязательно замещенные по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, фтором, или гетероциклоалкилом, предпочтительно, тетрагидропиранилом,

- (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор.

- гетероциклоалкил, предпочтительно, морфолинил, и

- гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение или соединения для применения формулы (I) выбрано из группы, включающей соединения таблицы А.

Другим объектом изобретения является новое соединение формулы (I), определенное выше, для применения в качестве лекарственного средства. Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая новое соединение, определенное выше, и приемлемый фармацевтический эксципиент. В другом дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новому соединению по настоящему изобретению для применения при лечении старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства.

В конкретном варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, включающей *Alphaviridae*, *Flaviviridae*, *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Papovaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Polyomaviridae*, *Reoviridae*, *Retroviridae*, *Rhabdoviridae* и *Tobamoviruses*.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения бактериальная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию, выбранную из группы, включающей *Helicobacter pylori*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus*

parainfluenzae, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella denitrificans*, *Kingella indologenes*, *Kingella kingae*, *Kingella oralis*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella bovis*, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella lacunata*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, род *Mycobacterium*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Vibrio vulnificus*, *Clostridium botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus saccharolyticus*.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей рак молочной железы, рак легкого, в частности, NSCLC, меланому, колоректальный рак, астроцитому, рак печени, лейкоз, в частности, острый миелоидный лейкоз, рак желудка, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак поджелудочной железы и рак яичников.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения метаболическое заболевание выбрано из группы, включающей сахарный диабет, в частности, сахарный диабет с участием белков NEET, инсулинорезистентность, инсулиновую недостаточность, жировую дегенерацию печени, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), непереносимость глюкозы, ожирение, липодистрофию, ишемическую болезнь сердца, диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, гипогликемию, гипергликемию, бета-клеточную дисфункцию или гиперинсулинемию, синдром Вольфрама, в частности, синдром Вольфрама с участием белков NEET, синдром поликистозных яичников, дефицит пируватдегидрогеназы, наследственную остеодистрофию Олбрайта, цистиноз, непереносимость фруктозы, синдром Уокера-Варбурга, гипобеталипопротеинемию, синдром Альстрема и цирроз печени.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, включающей повреждение миокарда, ишемию, ишемически-реперфузионное повреждение и гипертензию.

В дополнительном конкретном варианте осуществления воспалительное заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), системную красную волчанку, муковисцидоз, псориаз, инфекционный артрит и рассеянный склероз.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения нарушение или заболевание хранения железа выбрано из группы, включающей дефицит ферропортина, наследственный гемохроматоз, включая наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями HFE, и наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями рецептора трансферрина-2, ювенильный гемохроматоз, включая ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гепсидина, и ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гемоувелина, перегрузку железом, включая африканскую перегрузку железом, перегрузку железом, вторичную по отношению к атрансферринемии, и перегрузку железом, вторичную по отношению к ацерулоплазминеми, талассемии, миелодиспластические синдромы, врожденные дизэритропоэтические анемии, серповидно-клеточную анемию и другие гемоглобинопатии, дефицит ферментов эритроцитов и многократное переливание крови.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

В соответствии с настоящим изобретением приведенные ниже термины имеют следующие значения:

Термины, упомянутые в настоящем документе, с префиксами, такие как, например, C₁-C₃, C₁-C₆ или C₂-C₆, также могут использоваться с меньшим числом атомов углерода, такие как C₁-C₂, C₁-C₅ или C₂-C₅. Если, например, используется термин C₁-C₃, это означает, что соответствующая углеводородная цепь может содержать от 1 до 3 атомов углерода, а именно, 1, 2 или 3 атома углерода. Если, например, используется термин C₁-C₆, это означает, что соответствующая углеводородная цепь может содержать от 1 до 6 атомов углерода, а именно, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Если, например, используется термин C₂-C₆, это означает, что соответствующая углеводородная цепь может содержать от 2 до 6 атомов углерода, а именно, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Термин «алкил» относится к насыщенной, линейной или разветвленной алифатической группе. Термин «(C₁-C₃)алкил» более конкретно означает метил, этил, пропил или изопропил. Термин «(C₁-C₆)алкил» более конкретно означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил или гексил. В предпочтительном варианте осуществления изобретения «алкил» представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или трет-бутил, более предпочтительно, метил.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенной, линейной или разветвленной алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Термин «(C₂-C₆)алкенил» более конкретно означает этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил.

Термин «алкокси» или «алкилокси» соответствует алкильной группе, как определено выше, связанной с молекулой -O-(эфирной) связью. (C₁-C₃)алкокси включает метокси, этокси, пропилокси и изопропилокси. (C₁-C₆)алкокси включает метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, *трет*-бутилокси, пентилокси и

гексилокси. В предпочтительном варианте осуществления изобретения «алкокси» или «алкилокси» представляет собой метокси.

Термин «циклоалкил» соответствует насыщенной или ненасыщенной моно-, би- или трициклической алкильной группе, содержащей от 3 до 20 атомов углерода. Сюда также входят конденсированные, мостиковые или спиро-соединенные циклоалкильные группы. Термин «циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Термин «циклоалкил» может также относиться к 5-10-членному мостиковому карбоциклилу, такому как бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил или адамантил, предпочтительно, бицикло[2.2.2]октанил. В предпочтительном варианте осуществления изобретения «циклоалкил» представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «гетероциклоалкил» соответствует группе насыщенного или ненасыщенного циклоалкила, определенной выше, дополнительно содержащей по меньшей мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы. Сюда также входят конденсированные, мостиковые или спиро-соединенные гетероциклоалкильные группы. Типичные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, 3-диоксолан, бензо[1.3]диоксолил, азетидинил, оксетанил, пиразолинил, пиранил, тиоморфолинил, пиразолидинил, пиперидил, пиперазинил, 1,4-диоксанил, имидазолинил, пирролинил, пирролидинил, пиперидинил, имидазолидинил, морфолинил, 1,4-дитианил, пирролидинил, оксозолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, дигидропиранил, тетрагидро-2H-пиранил, тетрагидрофуранил и тетрагидротиофенил. Термин «гетероциклоалкил» может также относиться к 5-10-членному мостиковому гетероциклилу, такому как 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил. В конкретном варианте осуществления он также может относиться к спиро-соединенным гетероциклоалкильным группам или спирогетероциклоалкильным группам, таким как, например, оксетанил, спиро-соединенный с азетидинилом или пиперидинилом. В предпочтительном варианте осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой азетидинил, оксетанил, пиранил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и оксетанил, спиро-соединенный с азетидинилом или пиперидинилом.

Термин «арил» соответствует моно- или бициклическим ароматическим углеводородам, имеющим от 6 до 12 атомов углерода. Например, термин «арил» включает фенил, бифенил или нафтил. В предпочтительном варианте арил представляет собой фенил.

Термин «гетероарил», как используется в настоящем документе, соответствует ароматической моно- или полициклической группе, содержащей от 5 до 14 атомов и содержащей по меньшей мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы. Примерами такой моно- и полициклической гетероарильной группы могут быть: пиридинил, тиазолил, тиофенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталенил, индолил, индолинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил,

триазинил, тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантинил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, пуринил, хинолизинил, фталазинил, нафтиридирил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, индолинил, изоиндолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензоизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензотиенил, бензотиазолил, изатинил, дигидропиридил, пиримидинил, s-триазинил, оксазолил или тиофуранил. В предпочтительном варианте осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой пиридинил, фуранил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и изоксазолил.

Термины «конденсированный арилгетероциклоалкил» и «конденсированный арилциклоалкил» соответствуют бициклической группе, в которой арил, определенный выше, связан с гетероциклоалкилом или циклоалкилом, определенными выше, по меньшей мере, по двум атомам углерода. Другими словами, арил имеет углеродную связь с гетероциклоалкилом или циклоалкилом. Конденсированный арилгетероциклоалкил представляет собой, например, бензодиоксол (фенил, конденсированный с диоксолом) или изобензофуран. Конденсированным арилциклоалкилом является, например, индан.

Термин «галоген» соответствует атому фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно, фтора, хлора или брома.

Выражение «замещен по меньшей мере» означает, что радикал замещен одной или несколькими группами из перечня.

«Стереоизомеры» представляют собой изомерные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу и последовательность связанных атомов, но различаются трехмерной ориентацией их атомов в пространстве. Стереоизомеры включают энантимеры, диастереоизомеры, цис-транс и E-Z изомеры, конформеры и аномеры. В предпочтительном варианте осуществления изобретения стереоизомеры включают диастереоизомеры и энантимеры. Энантимерные соединения могут быть получены из рацематного соединения с использованием способов очистки, известных специалисту, таких как аналитические способы ЖХ/МС и хиральная ВЭЖХ, а также способы очистки хиральной СФХ.

«Фармацевтические соли» включают соли неорганических, а также органических кислот. Характерные примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, фосфорную и тому подобное. Характерные примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, коричную, лимонную, фумаровую, малеиновую, метансульфоновую и тому подобное. Дополнительные примеры фармацевтических неорганических или органических солей добавления кислот включают фармацевтические соли, перечисленные в J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, и в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use edited by P. Heinrich

Stahl and Camille G. Wermuth 2002. В предпочтительном варианте осуществления соль выбрана из группы, включающей малеат, хлоргидрат, бромгидрат и метансульфонат. «Фармацевтические соли» также включают соли неорганических, а также органических оснований. Типичные примеры с подходящими неорганическими основаниями включают соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция или магния, или соль аммония. Характерные примеры подходящих солей с органическим основанием включают, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином. В предпочтительном варианте осуществления соль выбрана из группы, включающей соли натрия и калия.

Как используется в настоящем документе, термины «лечение», «лечить» или «излечение» относятся к любому действию, предназначенному для улучшения состояния здоровья пациентов, такому как терапия, предотвращение, профилактика и замедление заболевания, в частности, инфекции, предпочтительно, вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к улучшению или устранению заболевания или связанных с ним симптомов. В других вариантах осуществления этот термин относится к минимизации распространения или ухудшения заболевания, происходящей в результате введения одного или нескольких терапевтических агентов субъекту с таким заболеванием.

Как используется в настоящем документе, термины «субъект», «индивидуум» или «пациент» являются взаимозаменяемыми и относятся к животному, предпочтительно, к млекопитающему, еще более предпочтительно, к человеку, включая взрослого, ребенка, новорожденного и человека на пренатальной стадии. Однако термин «субъект» может также относиться к животным, в частности, к млекопитающим, таким как, среди прочих, собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы и приматы, но не человек.

Термины «количество», «величина» и «доза» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и могут относиться к абсолютному количественному определению вещества.

Как используется в настоящем документе, термины «активное начало», «активный ингредиент» и «активный фармацевтический ингредиент» являются эквивалентными и относятся к компоненту фармацевтической композиции, обладающему терапевтическим эффектом.

Как используется в настоящем документе, термин «терапевтический эффект» относится к эффекту, индуцированному активным ингредиентом или фармацевтической композицией в соответствии с изобретением, способным предотвращать или задерживать возникновение или развитие заболевания или расстройства, или излечивать или ослаблять последствия заболевания или расстройства.

Как используется в настоящем документе, термин «эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента или фармацевтической композиции, которое предотвращает, устраняет или уменьшает вредные последствия заболевания, в частности, инфекционного заболевания. Очевидно, что вводимое количество может быть

подобрано специалистом в данной области в соответствии с подлежащим лечению субъектом, характером заболевания и т. д. В частности, дозы и режим введения могут зависеть от характера, стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, а также веса, возраста и общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению, а также заключения врача.

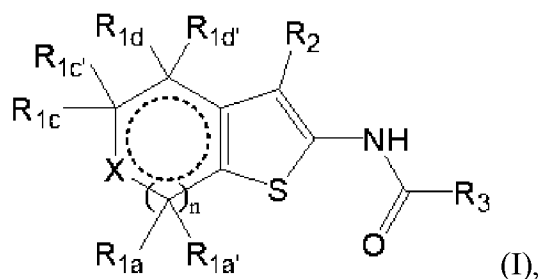
Как используется в настоящем документе, термин «эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому ингредиенту, кроме активных ингредиентов, которые присутствуют в фармацевтической композиции. Его добавление может быть направлено на придание конечному продукту определенной консистенции или других физических или вкусовых свойств. Эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель не должен каким-либо образом, в частности, химическим, взаимодействовать с активными ингредиентами.

Термин «модулятор», как используется в настоящем документе, относится к веществу, химическому веществу или веществу-мишени, добавленному, нанесенному или активному к другому, для модуляции реакции или для предотвращения нежелательных изменений. Как используется в настоящем документе, термин «модулятор» относится к любому веществу или соединению, оказывающему влияние на связывание кластера Fe-S белком NEET. Термин «модулятор», как используется в настоящем документе, может представлять собой либо стабилизатор, либо дестабилизатор. Термин «стабилизатор», как используется в настоящем документе, относится к любому соединению, химическому веществу или веществу, способному стабилизировать кластер Fe-S, связывающий белок NEET. В частности, стабилизатор уменьшает скорость выделения железа (Fe) или замедляет высвобождение связанного Fe-S. В предпочтительном варианте осуществления соединение по изобретению, описанное в настоящем документе, может быть «стабилизатором», когда оно способно увеличить более чем на 25% время, необходимое для достижения потери связанного кластера Fe-S на 50%. Термин «дестабилизатор», как используется в настоящем документе, относится к любому соединению, химическому веществу или веществу, способному дестабилизировать кластер Fe-S, связывающий белок NEET. В частности, дестабилизатор увеличивает скорость выделения железа (Fe). В предпочтительном варианте осуществления соединения по изобретению, описанное в настоящем документе, может быть «дестабилизатором», когда оно способно более чем на 25% уменьшить время, необходимое для достижения 50% потери, связанной с кластером Fe-S. Эффект модулятора можно определить способом, подробно описанным в примере В3

Соединения

В настоящем изобретении предложены новые соединения, представляющие терапевтический интерес.

В соответствии с изобретением соединение имеет следующую формулу (I):



где:

X представляет собой:

звено $-CR_{1b}R_{1b}'$,

n обозначает 0, 1 или 2;

R_{1a} , R_{1a}' , R_{1b} , R_{1b}' , R_{1c} , R_{1c}' , R_{1d} и R_{1d}' независимо представляют собой:

водород,

галоген,

(C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

(C_1 - C_6)алкилокси,

циано,

арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

галоген,

(C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

гидрокси и

(C_1 - C_6)алкилокси; или

R_{1a} и R_{1a}' , R_{1b} и R_{1b}' , R_{1c} и R_{1c}' , и R_{1d} и R_{1d}' вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил; или

R_{1a} или R_{1a}' и R_{1d} или R_{1d}' вместе образуют мостиковый карбоциклил;

и где по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a} , R_{1a}' , R_{1b} , R_{1b}' , R_{1c} , R_{1c}' , R_{1d} , и R_{1d}' не представляют собой водород;

R_2 представляет собой $-COOH$;

R_3 представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,

гетероарил,

циклоалкил,

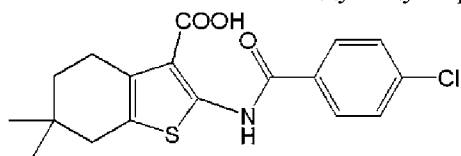
гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,

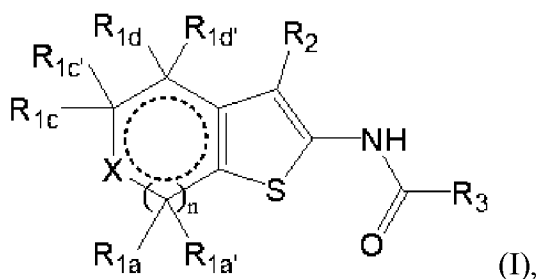
указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,
- (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C₁-C₆)алкилокси,
- -NH-(C₁-C₆)алкил или -N-((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси,
- -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
- гидроксид, -CO-R₄ или -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
- (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидроксид, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо представляют собой или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₇, -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и гетероцикл,
- -NHCOR₇ или -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и
- гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси, гидроксид, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси; и
- стереоизомеры, и их фармацевтически приемлемые соли; и
- при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 2-[(4-хлорбензоиламино)-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновую кислоту.

Соединение 2-[(4-хлорбензоиламино)-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота имеет следующую формулу:



Как показано в примерах, авторы изобретения продемонстрировали противовирусный эффект соединений формулы (I). Соответственно, соединения могут быть использованы в качестве противовирусного лекарственного средства, то есть для лечения вирусной инфекции. Соединения также могут быть использованы для лечения бактерицидной инфекции, злокачественного новообразования, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения накопления железа или воспалительного заболевания. Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению для применения согласно настоящему изобретению, где указанное соединение имеет формулу (I):



где:

X представляет собой:

звено $-CR_{1b}R_{1b}'$,

n обозначает 0, 1 или 2;

R_{1a} , R_{1a}' , R_{1b} , R_{1b}' , R_{1c} , R_{1c}' , R_{1d} и R_{1d}' независимо представляют собой:

водород,

галоген,

(C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

(C_1 - C_6)алкилокси,

циано,

арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

галоген,

(C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

гидрокси и

(C_1 - C_6)алкилокси; или

R_{1a} и R_{1a}' , R_{1b} и R_{1b}' , R_{1c} и R_{1c}' , и R_{1d} и R_{1d}' вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил; или

R_{1a} или R_{1a}' и R_{1d} или R_{1d}' вместе образуют мостиковый карбоциклил;

и где по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a} , R_{1a}' , R_{1b} , R_{1b}' , R_{1c} , R_{1c}' , R_{1d} , и R_{1d}' не представляют собой водород;

◇ R_2 представляет собой $-COOH$;

◇ R_3 представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,

гетероарил,

циклоалкил,

гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,

указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,
 - (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C₁-C₆)алкилокси,
 - -NH-(C₁-C₆)алкил или -N-((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси,
 - -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
 - гидроксид, -CO-R₄ или -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
 - (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидроксид, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо представляют собой или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₇, -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и гетероцикл,
 - -NHCOR₇ или -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и
 - гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси, гидроксид, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси,
- и стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

В соответствии с изобретением по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} не представляют собой водород. Это исключает соединения формулы (I), в которых все R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} представляют собой водород или в которых только один из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} представляет собой группу, определенную в настоящем документе, а другие представляют собой водород. Таким образом, в конкретном аспекте по меньшей мере две, три или четыре группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d}, R_{1d'}, не представляют собой водород.

Предпочтительно, R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, предпочтительно, (C₁-C₃)алкил, еще более конкретно, метил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором (например, трифторметил).

Более предпочтительно, в соединении формулы (I) R_{1a}=R_{1a'}, R_{1b}=R_{1b'}, R_{1c}=R_{1c'} и R_{1d}=R_{1d'}.

В конкретном варианте осуществления две группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'}, независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, предпочтительно, (C₁-C₃)алкил, еще более конкретно, метил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором. Предпочтительно, две группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'}, представляют собой метил, а другие представляют собой водород. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1 или 2,

предпочтительно, когда n обозначает 1, R_{1b} и $R_{1b'}$ представляют собой метил и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород. В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1 или 2, предпочтительно, когда n обозначает 1, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой метил и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород. В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1 или 2, предпочтительно, когда n обозначает 1, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой метил и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой водород. В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 0, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой метил и R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой водород.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения по меньшей мере три группы, предпочтительно, три или четыре группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$, независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, предпочтительно, (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения три группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$, независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, предпочтительно, (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором. Предпочтительно, три группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$, представляют собой метил, а другие представляют собой водород. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1 или 2, предпочтительно, когда n обозначает 1, R_{1b} и $R_{1b'}$ представляют собой метил, R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой водород и один из R_{1d} и $R_{1d'}$ представляет собой метил, другой представляет собой водород. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 0, R_{1b} и $R_{1b'}$ представляют собой метил, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой водород и один из R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой метил, другой представляет собой водород.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения четыре группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$, независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, предпочтительно, (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором. Предпочтительно, четыре группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$, представляют собой метил и другие представляют собой водород. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1 или 2, предпочтительно, когда n обозначает 1, R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой метил, и R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения R_{1b} и $R_{1b'}$ вместе образуют циклопропил, а R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1, R_{1b} и $R_{1b'}$ вместе образуют циклопропил и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения, когда n обозначает 1, R_{1a} или $R_{1a'}$ и R_{1d} или $R_{1d'}$ вместе образуют мостиковый карбоциклил, и R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$ представляют собой, предпочтительно, водород. В следующем конкретном варианте осуществления изобретения R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ независимо представляют собой водород, галоген, предпочтительно, фтор, или необязательно замещенный арил, и по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$, не представляют собой водород. Арил, предпочтительно, фенил, может быть замещен по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, гидроксид и (C_1-C_6) алкилокси. В предпочтительном варианте осуществления изобретения один из R_{1b} и $R_{1b'}$ представляет собой фенил и другой представляет собой циано и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород. В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R_{1b} и $R_{1b'}$ представляют собой фтор и R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ представляют собой водород.

В соответствии с изобретением R_2 представляет собой $-COOH$.

Также в настоящем документе описаны соединения формулы (I), охарактеризованные выше в любом конкретном варианте осуществления, в которых R_2 представляет собой:

$-CO_2R_4$, где R_4 представляет собой (C_1-C_6) алкил; или

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, где указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено гидроксидом, галогеном или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенным по меньшей мере одним фтором,

и n , R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} , $R_{1d'}$ и R_3 имеют значения, определенные в настоящем документе.

В одном варианте осуществления изобретения 5-10-членное кольцо выбрано таким образом, что оно является (био)изостерой карбоксильной группы.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой гетероарил, предпочтительно, тетразолил, арил необязательно замещенный гидроксидом, предпочтительно, фенил, замещенный гидроксидом, или $-CO_2R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, предпочтительно, этил. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой $-CO_2R_4$, где R_4 представляет собой водород, то есть является $-COOH$.

В соответствии с настоящим изобретением соединения и соединения для применения имеют формулу (I), где R_3 представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,
гетероарил,

циклоалкил,
гетероциклоалкил и
5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,
указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,
 - (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C₁-C₆)алкилокси,
 - -NH-(C₁-C₆)алкил или -N-((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси,
 - -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
 - гидроксильная, -CO-R₄ или -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
 - (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидроксильная, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо представляют собой или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₇, -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и гетероцикл,
 - -NHCOR₇ или -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и
 - гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси, гидроксильная, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси,
- и n, R_{1a}, R_{1a'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d}, R_{1d'} и R₂ имеют значения, определенные в настоящем документе.

В конкретном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил или пиразолил, предпочтительно, фенил, необязательно замещенные по меньшей мере одним радикалом, определенным выше.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген, предпочтительно, фтор или бром;
- (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,
- -NH-(C₁-C₆)алкил, -N-((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси, гетероциклоалкилом, выбранным из группы, включающей тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, пиперидинил и азетидинил, или циклоалкилом, предпочтительно, циклобутилом или циклогексиллом, где указанные

циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

-NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, предпочтительно, -NH-тетрагидропиранил, -N(CH₃)-тетрагидропиранил, -NH-тетрагидрофуранил, NH-пиперидинил, -NH-азетидинил, -NH-оксетанил, -NH-циклогексил или -N(CH₃)-циклобутил, где указанные -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил необязательно замещены (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

-(C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, (C₁-C₆)алкилокси и гетероцикл, предпочтительно, тетрагидропиранил или оксетанил,

- гетероциклоалкил, предпочтительно, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил и азетидинил, или спирогетероциклоалкил, предпочтительно, пиперидинил, спиро-соединенный с оксетанилом, где указанные гетероциклоалкил и спирогетероциклоалкил необязательно замещены (C₁-C₆)алкилокси, гидроксид, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси, и

- гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, то есть незамещенный фенил.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, хлор, фтор, или бром, метил, трифторметил, гидроксид, метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, который замещен метокси (-O-(CH₂)₂-OCH₃) или гидроксид (-O-(CH₂)₂-OH), и -NHCOR₇, где R₇ представляет собой метил.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, замещенный гетероциклом, предпочтительно, азетидинилом, оксетанилом, морфолинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, тетрагидропиранилом или азетидинилом, или пиперидинилом, спиро-соединенным с оксетанилом, где указанный гетероцикл необязательно замещен метокси, этокси, гидроксид, метилом, необязательно замещенным метокси, галогеном, предпочтительно, фтором.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, замещенный -NH-(C₁-C₆)алкилом или -N((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенными гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси, предпочтительно, -NH-CH₂-азетидинилом, -NH-CH₂-оксетанилом, -NH-(CH₂)₂-OCH₃, -NH-(CH₂)₃-OCH₃, -NH-CH₂-тетрагидропиранилом, -N(CH₃)-CH₂-тетрагидропиранилом и -N(CH₃)-(CH₂)₂-OCH₃.

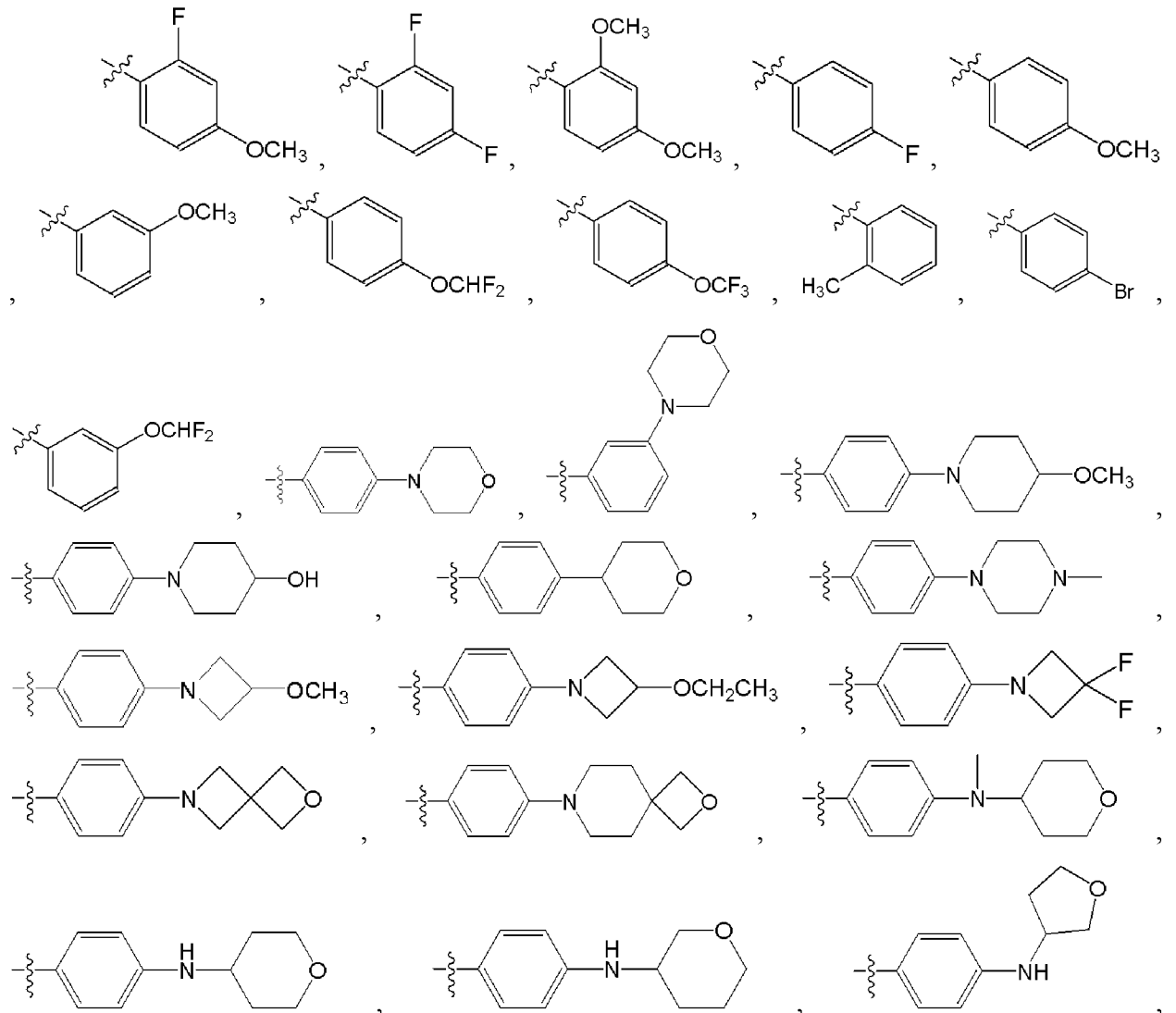
В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R₃ представляет собой фенил, замещенный -NH-гетероциклоалкилом, -NH-циклоалкилом, -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкилом или -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкилом, необязательно

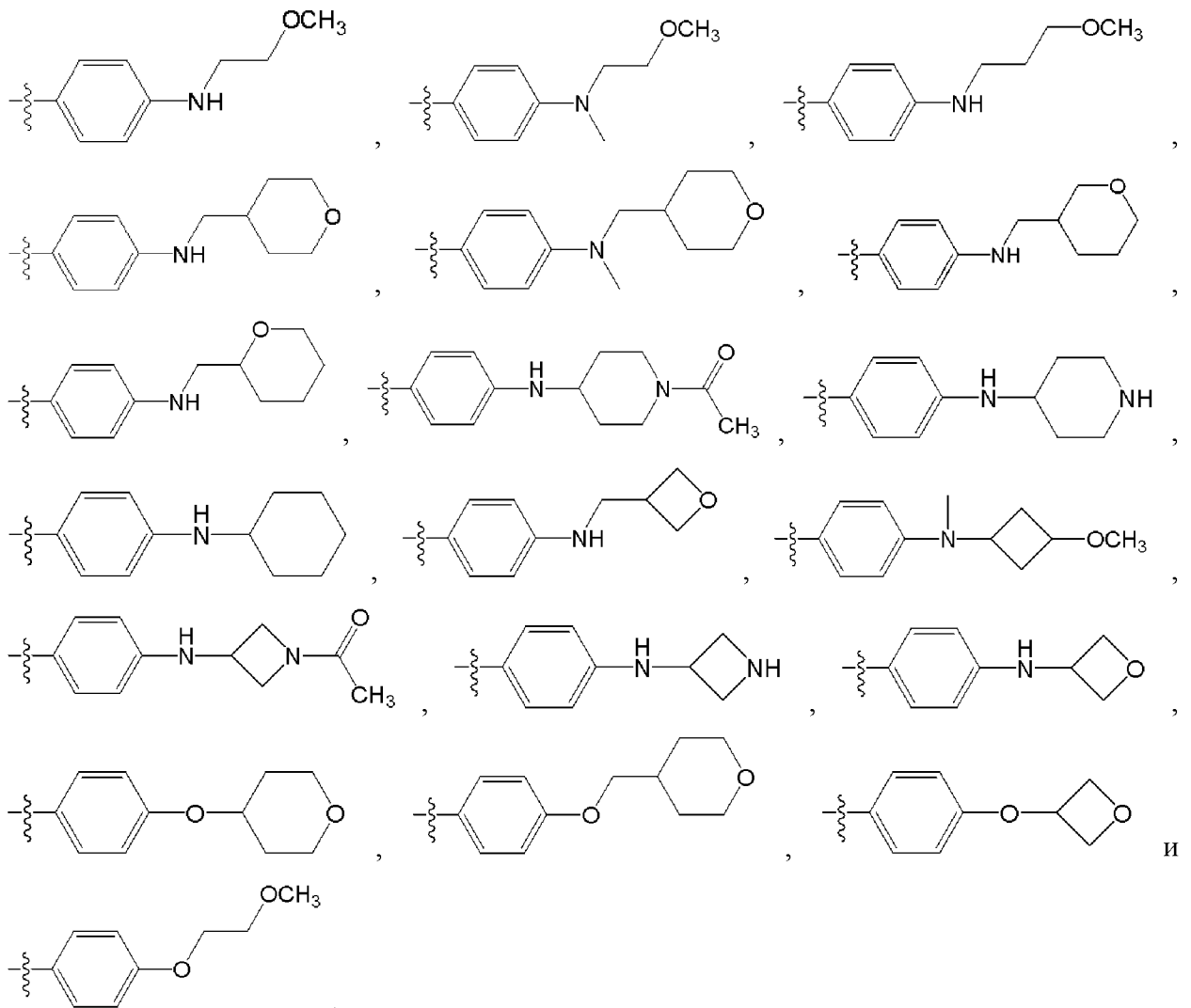
замещенными (C_1-C_6)алкилокси или $-CO-R_4$, где R_4 представляет собой водород или (C_1-C_6)алкил, предпочтительно, $-NH$ -тетрагидропиранилом, $-NH$ -тетрагидрофуранилом, $-NH$ -оксетанилом, $-NH$ -пиперидинилом, необязательно замещенным $-CO-CH_3$, $-NH$ -азетидинилом, необязательно замещенным $-CO-CH_3$, $-N(CH_3)$ -азетидинилом, необязательно замещенным $-CO-CH_3$, $-N(CH_3)$ -тетрагидропиранилом и $-NH$ -циклогексиллом.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой фенил, замещенный (C_1-C_6)алкилокси, предпочтительно, метокси, этокси, пропокси, бутокси или пентокси, замещенными радикалом, выбранным из группы, включающей $-NHCO_2R_7$, где R_7 представляет собой метил, $-NR_5R_6$, где R_5 и R_6 представляют собой водород, $-CO_2R_4$, где R_4 представляет собой метил, и гетероциклом, предпочтительно, тетрагидропиранилом или оксетанилом.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой фенил, замещенный гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой радикал, выбранный из группы, включающей:





В следующем конкретном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой арил, конденсированный с диоксолом, предпочтительно, бензо[1,3]диоксол, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором.

В следующем конкретном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой гетероарил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, имидазолил или пиразинил, предпочтительно, пиридинил, пиридазинил, пиримидин или пиразолил, где указанный гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним радикалом, определенным выше.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, имидазолил или пиразинил, предпочтительно, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразолил, необязательно замещенные по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, фтором, или гетероциклоалкилом, предпочтительно, тетрагидропиранилом,

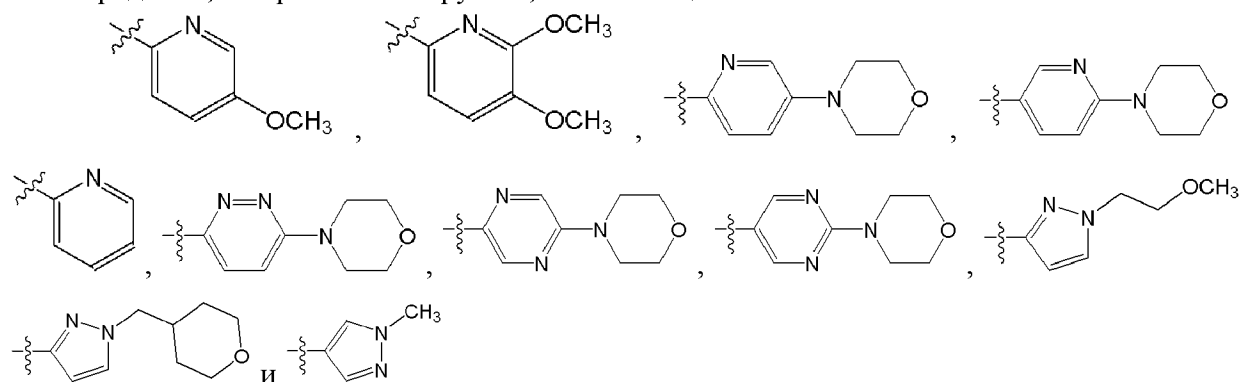
- (C_1-C_6) алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор.

- гетероциклоалкил, предпочтительно, морфолинил, и
- гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой незамещенные пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразолил.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразолил, замещенные по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей (C_1-C_6) алкил, предпочтительно, метил, (C_1-C_6) алкилокси, предпочтительно, метокси, (C_1-C_6) алкил, замещенный (C_1-C_6) алкилокси, предпочтительно, $-(CH_2)_2-OCH_3$, тетрагидропиранил и $-CH_2$ -тетрагидропиранил.

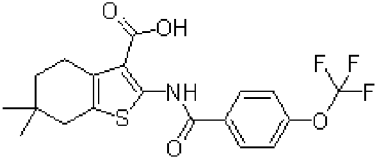
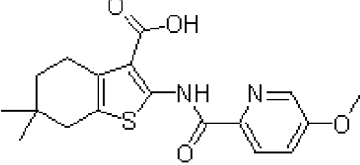
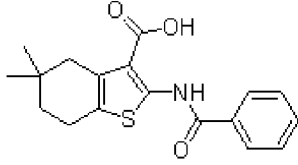
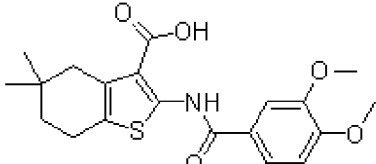
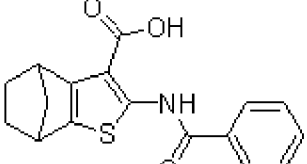
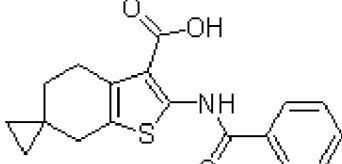
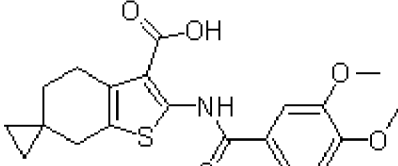
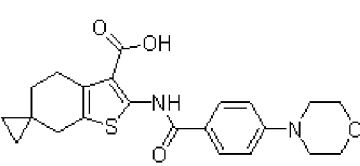
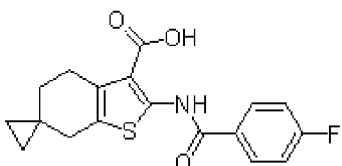
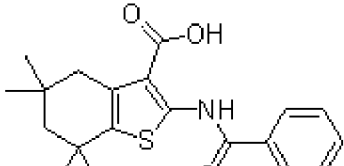
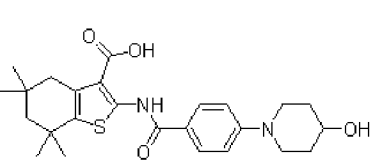
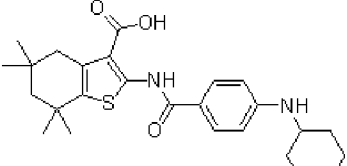
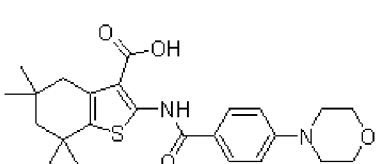
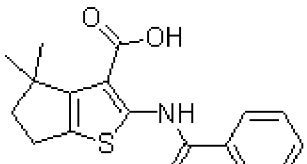
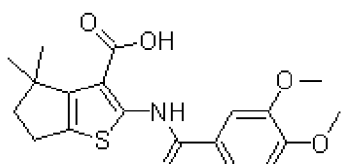
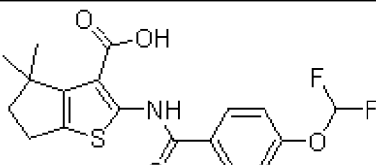
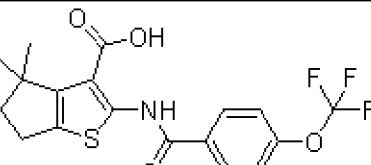
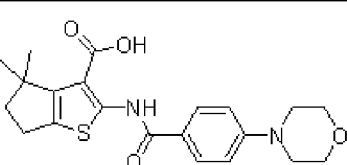
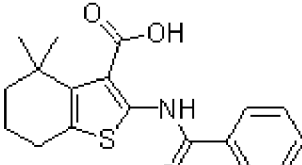
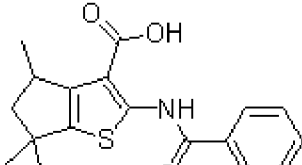
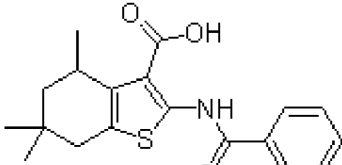
В более предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 представляет собой радикал, выбранным из группы, включающей:

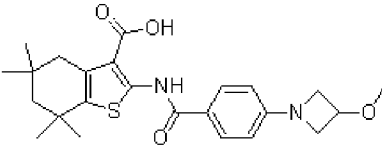
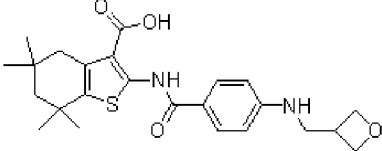
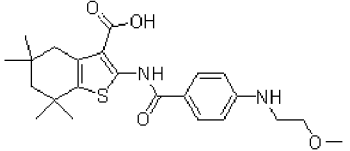
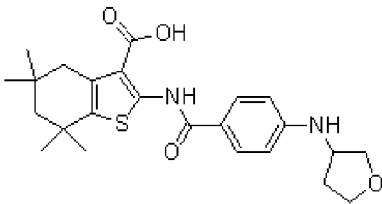
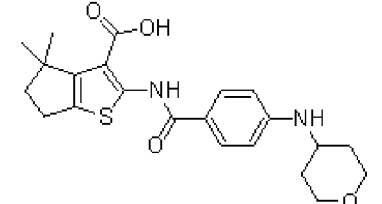
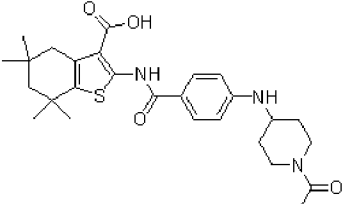
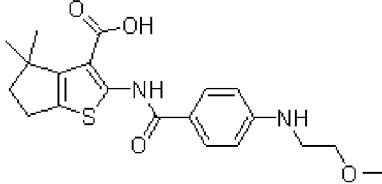
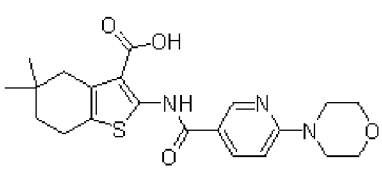
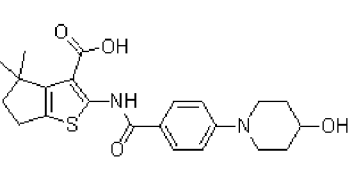
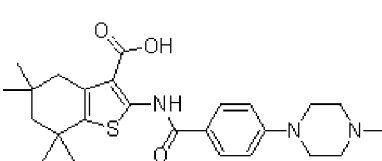
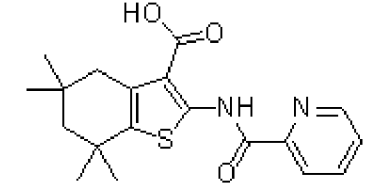
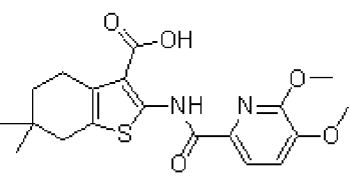
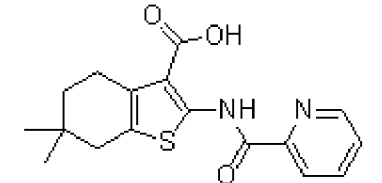
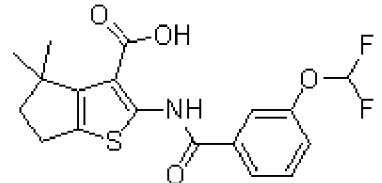
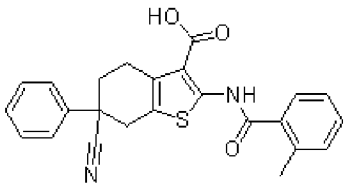
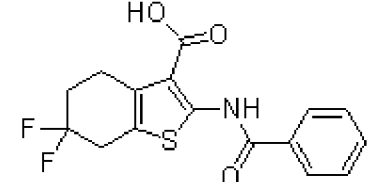
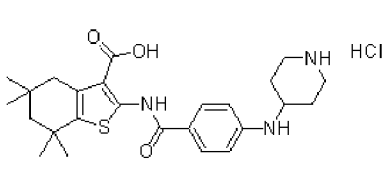
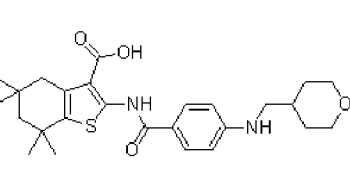
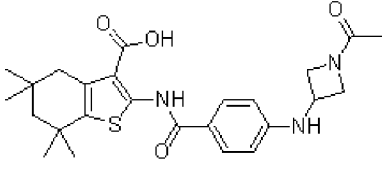
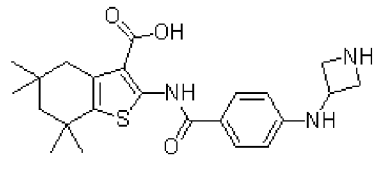
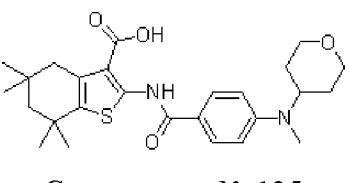


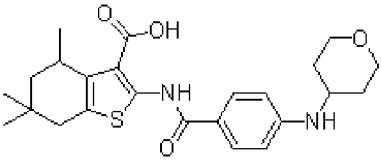
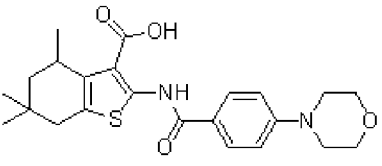
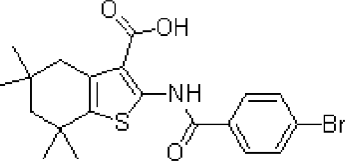
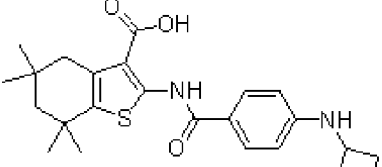
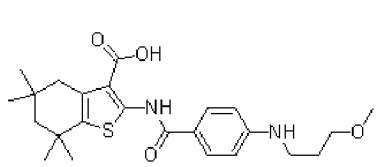
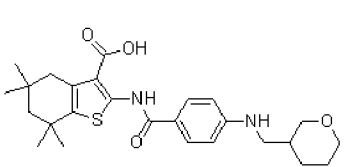
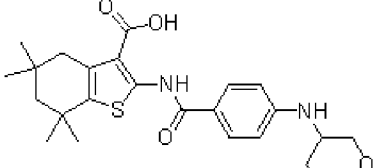
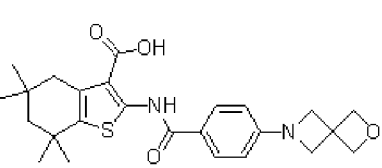
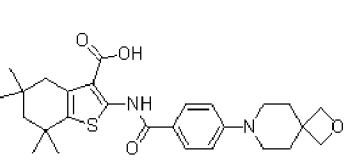
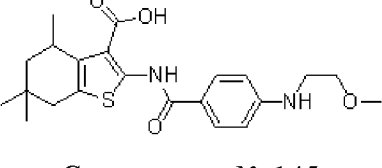
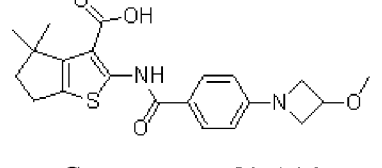
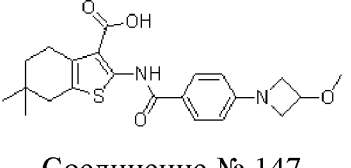
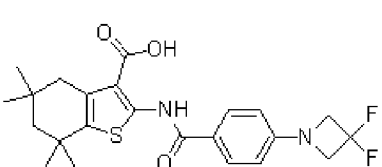
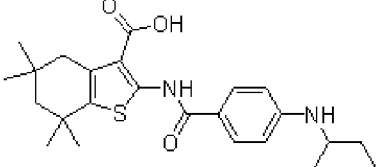
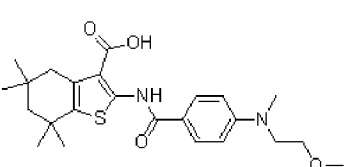
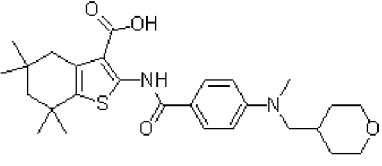
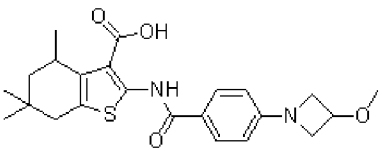
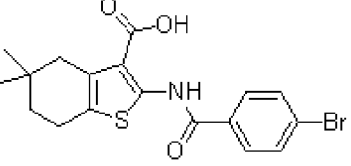
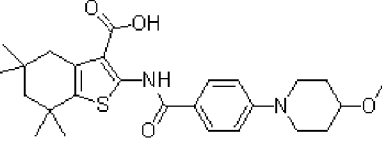
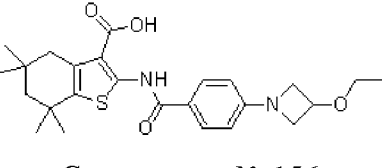
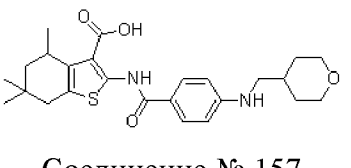
В более предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение и соединение для применения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением выбраны из группы, включающей соединения таблицы А, приведенной далее:

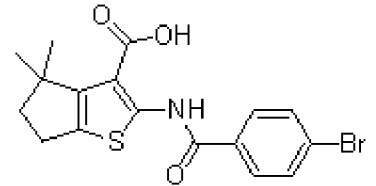
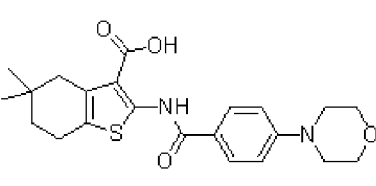
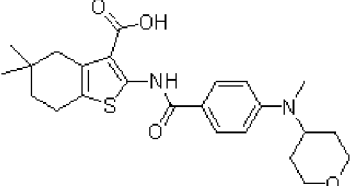
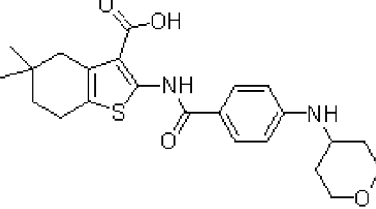
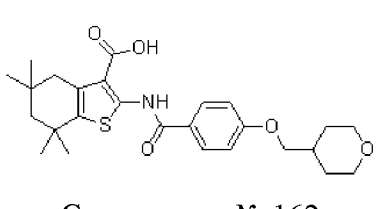
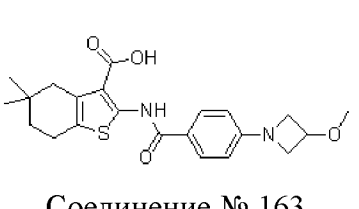
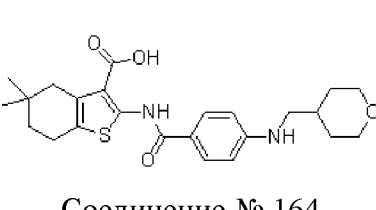
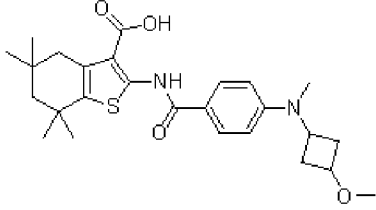
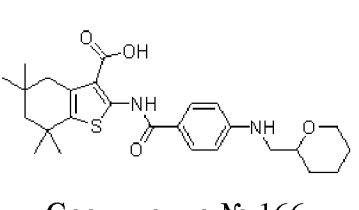

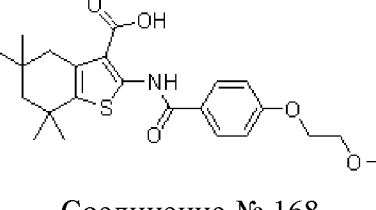

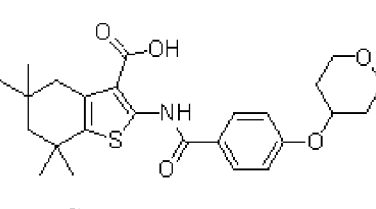
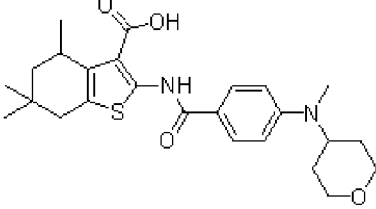
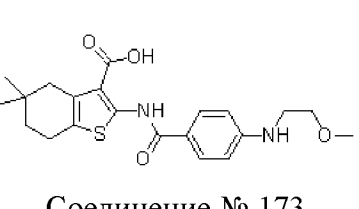
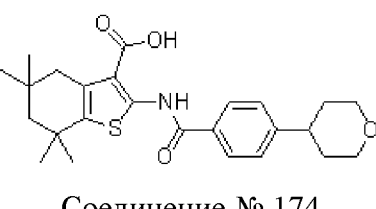
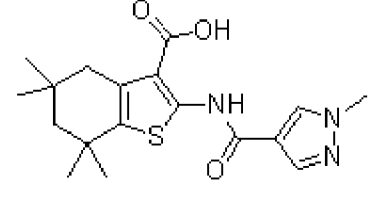

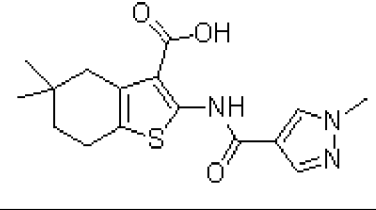
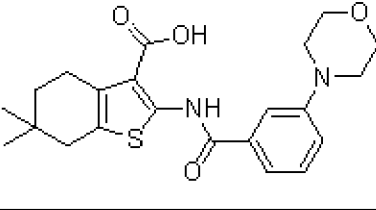

Таблица А:

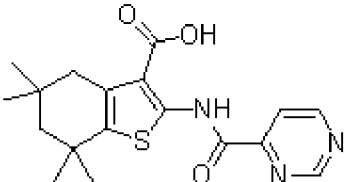
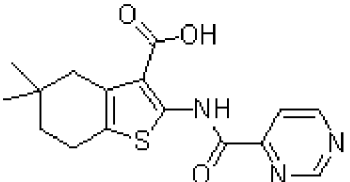
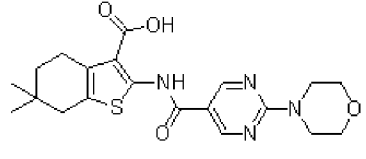
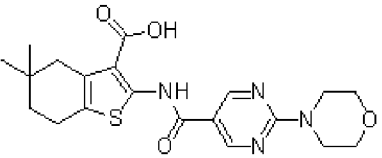
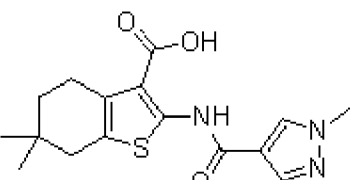
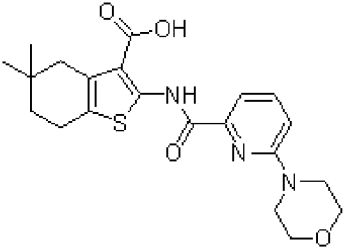
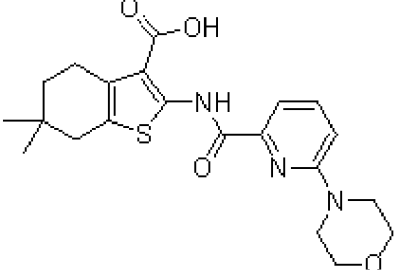
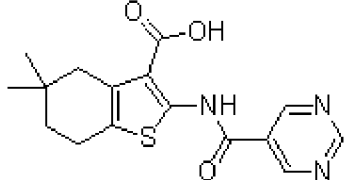
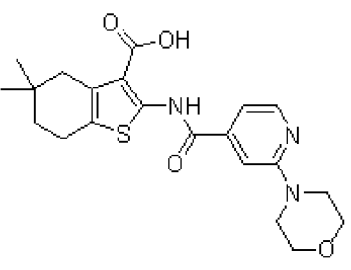
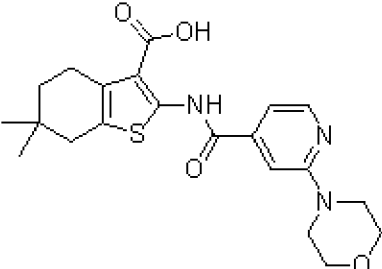
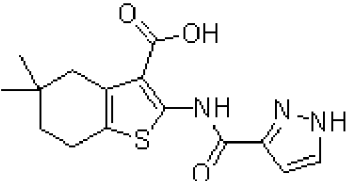
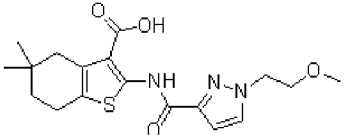
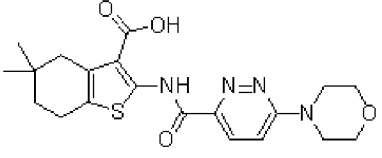
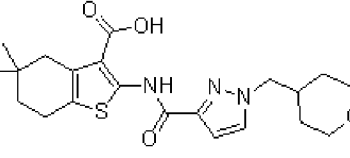
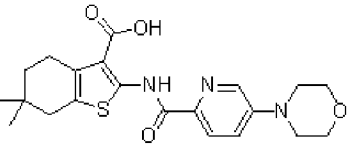
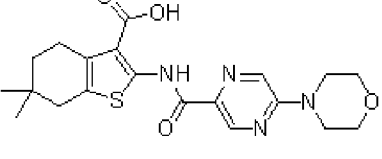
| | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | |
| Соединение № 15 | Соединение № 16 | Соединение № 17 |
| | | |
| Соединение № 18 | Соединение № 19 | Соединение № 20 |
| | | |
| Соединение № 22 | Соединение № 23 | |

| | | |
|--|---|--|
| Соединение № 21 | | |
|  <p>Соединение № 24</p> |  <p>Соединение № 25</p> |  <p>Соединение № 26</p> |
|  <p>Соединение № 27</p> |  <p>Соединение № 28</p> |  <p>Соединение № 29</p> |
|  <p>Соединение № 30</p> |  <p>Соединение № 31</p> |  <p>Соединение № 32</p> |
|  <p>Соединение № 33</p> |  <p>Соединение № 34</p> |  <p>Соединение № 35</p> |
|  <p>Соединение № 36</p> |  <p>Соединение № 37</p> |  <p>Соединение № 38</p> |
|  <p>Соединение № 39</p> |  <p>Соединение № 40</p> |  <p>Соединение № 41</p> |
|  <p>Соединение № 42</p> |  <p>Соединение № 43</p> |  <p>Соединение № 44</p> |

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Соединение № 58</p> |  <p>Соединение № 59</p> |  <p>Соединение № 60</p> |
|  <p>Соединение № 61</p> |  <p>Соединение № 62</p> |  <p>Соединение № 63</p> |
|  <p>Соединение № 64</p> |  <p>Соединение № 65</p> |  <p>Соединение № 78</p> |
|  <p>Соединение № 80</p> |  <p>Соединение № 90</p> |  <p>Соединение № 94</p> |
|  <p>Соединение № 96</p> |  <p>Соединение № 98</p> |  <p>Соединение № 105</p> |
|  <p>Соединение № 117</p> |  <p>Соединение № 131</p> |  <p>Соединение № 132</p> |
|  <p>Соединение № 133</p> |  <p>Соединение № 134</p> |  <p>Соединение № 135</p> |

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Соединение № 136</p> |  <p>Соединение № 137</p> |  <p>Соединение № 138</p> |
|  <p>Соединение № 139</p> |  <p>Соединение № 140</p> |  <p>Соединение № 141</p> |
|  <p>Соединение № 142</p> |  <p>Соединение № 143</p> |  <p>Соединение № 144</p> |
|  <p>Соединение № 145</p> |  <p>Соединение № 146</p> |  <p>Соединение № 147</p> |
|  <p>Соединение № 148</p> |  <p>Соединение № 149</p> |  <p>Соединение № 150</p> |
|  <p>Соединение № 152</p> |  <p>Соединение № 153</p> |  <p>Соединение № 154</p> |
|  <p>Соединение № 155</p> |  <p>Соединение № 156</p> |  <p>Соединение № 157</p> |

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Соединение № 158</p> |  <p>Соединение № 159</p> |  <p>Соединение № 160</p> |
|  <p>Соединение № 161</p> |  <p>Соединение № 162</p> |  <p>Соединение № 163</p> |
|  <p>Соединение № 164</p> |  <p>Соединение № 165</p> |  <p>Соединение № 166</p> |
|  <p>Соединение № 167</p> |  <p>Соединение № 168</p> |  <p>Соединение № 169</p> |
|  <p>Соединение № 170</p> |  <p>Соединение № 171</p> |  <p>Соединение № 173</p> |
|  <p>Соединение № 174</p> |  <p>Соединение № 176</p> |  <p>Соединение № 201</p> |
|  <p>Соединение № 204</p> |  <p>Соединение № 204</p> |  <p>Соединение № 204</p> |

| | | |
|---|--|---|
| Соединение № 202 | Соединение № 203 | |
|  |  |  |
| Соединение № 205 | Соединение № 206 | Соединение № 208 |
|  |  |  |
| Соединение № 209 | Соединение № 212 | Соединение № 213 |
|  |  |  |
| Соединение № 219 | Соединение № 220 | Соединение № 221 |
|  |  |  |
| Соединение № 222 | Соединение № 225 | Соединение № 226 |
|  |  |  |
| Соединение № 227 | Соединение № 228 | Соединение № 229 |
|  | | |
| Соединение № 230 | | |

Терапевтическое применение соединений

Настоящее изобретение относится к фармацевтической или ветеринарной композиции, содержащей новое соединение по изобретению. Предпочтительно, фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически или ветеринарно приемлемый носитель или эксципиент. Настоящее изобретение относится к применению нового соединения по изобретению в качестве лекарственного средства. Изобретение, кроме того, относится к способу лечения заболевания у субъекта, где указанному субъекту, нуждающемуся в этом, вводят терапевтически эффективное количество нового соединения по изобретению. Изобретение также относится к применению нового соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения инфекционного заболевания, предпочтительно, вирусного заболевания, у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по изобретению вводят указанному субъекту, страдающему инфекционным заболеванием, предпочтительно, вирусным заболеванием. Настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению в качестве противои инфекционного агента, предпочтительно, противовирусного агента. Изобретение также относится к применению соединений в соответствии с изобретением для изготовления лекарственного средства для лечения инфекционного заболевания, предпочтительно, вирусной инфекции. Изобретение относится к соединению согласно изобретению для применения при лечении инфекционного заболевания, предпочтительно вирусной инфекции.

Настоящее изобретение относится далее к способу лечения у субъекта злокачественного новообразования, где указанному субъекту, страдающему злокачественным новообразованием, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением. Настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с изобретением в качестве противоопухолевого средства. Изобретение относится также к применению соединений в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении злокачественного новообразования.

Настоящее изобретение относится далее к способу лечения метаболического расстройства или заболевания у субъекта, где указанному субъекту, страдающему метаболическим расстройством или заболеванием, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением. Изобретение относится также к применению соединений в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения метаболического расстройства или заболевания. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении метаболического расстройства или заболевания.

Настоящее изобретение относится далее к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, где указанному субъекту, страдающему сердечно-сосудистым

заболеванием, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением. Изобретение относится также к применению соединений в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания.

Настоящее изобретение относится далее к способу лечения воспалительного заболевания или расстройства у субъекта, где указанному субъекту, страдающему воспалительным заболеванием или расстройством, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением. Изобретение относится также к применению соединений в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или расстройства. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении воспалительного заболевания или расстройства.

Настоящее изобретение относится также к фитосанитарной композиции, содержащей соединение в соответствии с изобретением, предпочтительно, новое соединение в соответствии с изобретением. Оно относится также к применению соединения в соответствии с изобретением, предпочтительно, нового соединения в соответствии с изобретением в качестве фитосанитарного агента. Таким образом, соединение в соответствии с изобретением. Кроме того, оно относится к способу лечения растения от инфекции, особенно инфекции вирусом, включающему контактирование растения с эффективным количеством соединения по изобретению, предпочтительно, нового соединения по изобретению.

Настоящее изобретение относится далее к способу лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства у субъекта, где указанному субъекту, страдающему от старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства, вводят терапевтически эффективное количество нового соединения в соответствии с изобретением. Изобретение относится также к применению нового соединения в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства. Изобретение относится к новому соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства.

Противовирусные агенты

Настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением в качестве противовирусного агента. Настоящее изобретение относится также к соединению по настоящему изобретению для применения при лечении вирусных инфекций, применению соединения по настоящему изобретению при изготовлении лекарственного средства для лечения вирусных инфекций и к способу лечения авирусной инфекции у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с изобретением.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения по настоящему изобретению в качестве инструмента исследования, особенно для изучения вирусных инфекций. Кроме того, оно относится к способу блокирования вирусной инфекции в клетке, ткани или у субъекта.

Вирусный агент может представлять собой ДНК-вирус или РНК-вирус. Вирусный агент может быть выбран из группы, включающей Alphaviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papovaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Polyomaviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae и Tobamoviruses.

В одном варианте осуществления изобретения Alphaviridae выбран из группы, включающей вирус леса Бармах, вирус Миддельбурга, вирус Ндуму, вирус Бебару, вирус Чикунгуньи, вирус Майаро, вирус О'нионг-нионг, вирус Росс Ривер, вирус леса Семлики, вирус Синдбиса, вирус Уна, вирус восточного энцефаломиелита лошадей, вирус Тонате, вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей, вирус Кабассу, вирус Эверглейдс, вирус Mosso das Pedras, вирус Мукамбо, вирус Parmana, вирус Пиксуна, вирус Рио-Негро, вирус Трокара, вирус Аура, вирус Бабанки, вирус Кызылагач, вирус Окельбо, вирус Ватароа, вирус сонной болезни, вирус панкреатита Samon, вирус южных морских слонов и вирус западного энцефаломиелита лошадей; предпочтительно, выбран из группы, включающей вирус леса Бармах, вирус Чикунгуньи, вирус Майаро, вирус О'нионг-нионг, вирус Росс Ривер, вирус леса Семлики, вирус Синдбиса, вирус Уна, вирус восточного энцефаломиелита лошадей, вирус Тонате, вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей и вирус западного энцефаломиелита лошадей.

В одном варианте осуществления изобретения Flaviviridae выбран из группы, включающей вирус лихорадки Денге, вирус гепатита С, вирус японского энцефалита, вирус лихорадки Западного Нила, вирус желтой лихорадки, вирус Зика, вирус клещевого энцефалита, вирус лесной болезни Кьясанур, вирус энцефалита долины Мюррея и вирус энцефалита Сент-Луиса.

В одном варианте осуществления изобретения Hepadnaviridae выбран из группы, включающей вирус гепатита В.

В одном варианте осуществления изобретения Herpesviridae выбран из группы, включающей вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус ветряной оспы (VZV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), розеоловирус (HHV-6A и 6B), HHV-7 и герпесвирус, связанный с саркомой Капоши (KSHV).

В одном варианте осуществления изобретения Orthomyxoviridae выбран из группы, включающей вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус, тоготовирус и Quaranjavirus, предпочтительно, выбран из группы, включающей вирус гриппа А и вирус гриппа В. В одном варианте осуществления вирус А гриппа выбран из подтипов, состоящих из H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2, и H10N7.

В одном варианте осуществления изобретения Papovaviridae выбран из группы, включающей вирус папилломы (HPV) и полиомавирус, в частности, обезьяний вирус 40

(Simian virus 40), полиомавирус клеток Меркеля, Trichodysplasia spinulosa-связанный полиомавирус, полиомавирус ВК, полиомавирус JC и полиомавирус человека 7.

В одном варианте осуществления изобретения Paramyxoviridae выбран из группы, включающей рубулавирус, морбилливирус, пневмовирус, метапневмовирус, авулавирус, Ferlavirus, генипавирус и респировирус. В конкретном варианте осуществления изобретения Paramyxoviridae представляет собой вирус эпидемического паротита, вирус кори, вирусы парагриппа человека (HPIV), особенно HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 или HPIV-4, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), в частности, респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV), вирус чумы собак, вирус чумы свиней, морбилливирус китообразных, вирус псевдокумы птиц, вирус чумы, вирус Хендра и вирус Нипа.

В одном варианте осуществления изобретения Picornaviridae выбрано из группы, включающей Aphthovirus (афтовирус), Aquamavirus (аквамавирус), Avihepatovirus (авигепатовирус), Cardiovirus (кардиовирус), Cosavirus (козавирус), Dicipivirus, Enterovirus (энтеровирус), Erbovirus (эрбовирус), Hepatovirus (гепатовирус), Kobuvirus (кобувирус), Megrivirus, Parechovirus (парэховирус), Piscivirus, Rhinovirus (риновирус), Salivirus, Sapelovirus (сапеловирус), Senecavirus (сенекавирус), Teshovirus (тешовирус) и Tremovirus (тремовирус). В конкретном варианте осуществления Picornaviridae представляет собой риновирус, например риновирус А, риновирус В или риновирус С.

В одном варианте осуществления изобретения Retroviridae выбран из группы, включающей альфа-ретровирус; в частности, вирус лейкоза птиц и вирус саркомы Рауса; бета-ретровирус, в частности, вирус опухоли молочной железы мыши; гамма-ретровирус, в частности, вирус лейкемии мышей и вирус лейкемии кошек; дельта-ретровирус, в частности, вирус лейкоза крупного рогатого скота и Т-лимфотропный вирус человека; эпсилон-ретровирус, в частности, вирус дермальной саркомы стизостедиона; лентивирус, в частности, вирус иммунодефицита человека 1, и вирусы иммунодефицита обезьян, кошек; спумавирус, в частности, вирус пеннестости обезьян.

В одном варианте осуществления изобретения Rhabdoviridae выбран из группы, включающей везикуловирус, в частности, вирус везикулярного стоматита, лиссавирус, вирус бешенства, эфемеровирус, novirhabdovirus, cytorhabdovirus и нуклеорабдовирус.

В одном предпочтительном варианте осуществления вирусный агент по изобретению выбран из группы, включающей Herpesviridae, такой как вирус ветряной оспы (VZV), вирус Эпштейна-Барра (EB), вирус простого герпеса типа 1 (HSV-1), вирус герпеса саркомы Капоши (KSHV), вирус γ -HV68 мыши (γ -MHV68) или цитомегаловирус человека (HCMV); Herpadnaviridae, такой как вирус гепатита В (HBV); Parvoviridae, такой как вирус папилломы человека типа 16 (HPV16); Parvoviridae, такой как парвовирус человека B19; Polyomaviridae, такой как вирус Simian 40; Retroviridae, такой как вирус иммунодефицита человека 1 (HIV-1) или вирус иммунодефицита обезьян типа 1 (SIV 1); Orthomyxoviridae, такой как вирус гриппа А; Flaviviridae, такой как вирус Денге или вирус гепатита С; Picornaviridae, такой как полиовирус, вирус Коксаки В3 (CVB3) или вирус Коксаки В4 (CVB4); Reoviridae, такой как ротавирус; Alphaviridae, такой как вирус Синдбис;

тобамовирусы, такой как вирус табачной мозаики; Rhabdoviridae, такой как вирус везикулярного стоматита. Более предпочтительно, вирусный агент в соответствии с изобретением представляет собой вирус гриппа. Предпочтительно также, вирусный агент в соответствии с изобретением представляет собой вирус гриппа А или В, даже более предпочтительно, вирус гриппа А.

В другом предпочтительном варианте осуществления вирусный агент по изобретению обладает противовирусной устойчивостью к классическим противовирусным препаратам. Термины «противовирусная устойчивость», «резистентность к противовирусным агентам» или «резистентность к противовирусным лекарственным средствам», как используется в настоящем документе, являются эквивалентными и относятся к способности вирусов противостоять воздействию противовирусного агента, ранее использовавшегося для лечения. Противовирусная устойчивость может быть определена по уменьшенной восприимчивости к лекарству посредством минимально эффективного или совершенно неэффективного ответа на лечение для предотвращения заболеваний, связанных с конкретным вирусом.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другим противовирусным лекарственным средством, например, но не исчерпывающим образом, агентом, выбранным из группы, включающей ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы M2, ингибиторы РНК-полимеразы, интерфероны (модуляторы иммунной системы, интерферон альфа-2а и пегилированный интерферон альфа-2а (Pegasys) и интерферон альфа-2b (ViraferonPeg ou Introna)), противовирусную вакцину, антигенные полипептиды или нейтрализующие антитела, направленные на вирусный антигенный полипептид.

Антибактериальные агенты

Настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением в качестве антибактериального агента. Настоящее изобретение относится также к соединению по настоящему изобретению для применения при лечении бактерицидных инфекций, к применению соединения по настоящему изобретению при изготовлении лекарственного средства для лечения бактерицидных инфекций, и к способу лечения бактерицидной инфекции у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с изобретением.

Бактерия может быть грамотрицательной и грамположительной бактерией, предпочтительно, инфекционной бактерией. Такие грамположительные бактерии включают, но не ограничиваются ими, виды *Pasteurella*, виды *Staphylococci* и виды *Streptococcus*.

Конкретные примеры бактерий включают, но не ограничиваются ими, *Helicobacter pylori*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella*

flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella denitrificans, Kingella indologenes, Kingella kingae, Kingella oralis, Legionella pneumophila, Moraxella bovis, Moraxella catarrhalis, Moraxella lacunata, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Clostridium tetani, Mycobacterium species, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus agalactiae, Gardnerella vaginitis, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis, Vibrio vulnificus, Clostridium botulinum, Corynebacterium diphtheriae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis или Staphylococcus saccharolyticus.

В конкретном варианте осуществления бактерия представляет собой Mycobacterium, например, виды Mycobacterium выбраны из группы, включающей M. africanum, M. bovis, M. bovis BCG, M. canetti, M. caprae, M. microti, M. mungi, M. orygis, M. pinnipedii, M. suricattae, M. tuberculosis, M. avium, M. avium paratuberculosis, M. avium silvaticum, M. avium «hominissuis», M. colombiense, M. indicus pranii, M. asiaticum, M. gordonae, M. gastris и M. kansasii, M. hiberniae, M. nonchromogenicum, M. terrae, M. triviale, M. ulcerans, M. pseudoshottsii, M. shottsii, M. triplex, M. genavense, M. florentinum, M. lentiflavum, M. palustre, M. kubicae, M. parascrofulaceum, M. heidelbergense, M. interjectum, M. simiae, M. bohemicum, M. botniense, M. branderi, M. celatum, M. chimaera, M. conspicuum, M. cookie, M. doricum, M. farcinogenes, M. haemophilum, M. heckeshornense, M. intracellular, M. lacus, M. leprae, M. lepraemurium, M. lepromatosis, M. liflandii, M. malmoense, M. marinum, M. monacense, M. montefiorensis, M. murale, M. nebraskense, M. saskatchewanense, M. scrofulaceum, M. shimoidei, M. szulgai, M. tusciae, M. xenopi, M. yongonense, M. intermedium, M. abscessus, M. chelonae, M. bolletii, M. fortuitum, M. fortuitum subsp. Acetamidolyticum, M. boenickei, M. peregrinum, M. porcinum, M. senegalense, M. septicum, M. neworleansense, M. houstonense, M. mucogenicum, M. mageritense, M. brisbanense, M. cosmeticum, M. parafortuitum, M. austroafricanum, M. diernhoferi, M. hodleri, M. neoaurum, M. frederiksbergense, M. aurum, M. vaccae, M. chitae, M. fallax, M. confluentis, M. flavescens, M. madagascariense, M. phlei, M. smegmatis, M. goodii, M. wolinskyi, M. thermoresistibile, M. gadium, M. komossense, M. obuense, M. sphagni, M. agri, M. aichiense, M. alvei, M. arupense, M. brumae, M. canariense,

M. chubuense, *M. conceptionense*, *M. duvalii*, *M. elephantis*, *M. gilvum*, *M. hassiacum*, *M. holsaticum*, *M. immunogenum*, *M. massiliense*, *M. moriokaense*, *M. psychrotolerans*, *M. pyrenivorans*, *M. vanbaalenii*, *M. pulveris*, *M. arosiense*, *M. aubagnense*, *M. caprae*, *M. chlorophenolicum*, *M. fluoroanthenvorans*, *M. kumamotonense*, *M. novocastrense*, *M. parmense*, *M. phocaicum*, *M. poriferae*, *M. rhodesiae*, *M. seoulense* и *M. tokaiense*, предпочтительно, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* или *Mycobacterium ulcerans*.

В другом предпочтительном варианте осуществления бактерия по изобретению обладает устойчивостью к классическим антибактериальным препаратам. Термины «антибактериальная устойчивость», «резистентность к антибактериальным агентам» или «резистентность к антибактериальным лекарственным средствам», как используется в настоящем документе, являются эквивалентными и относятся к способности бактерий противостоять воздействию антибактериального агента, ранее использовавшегося для лечения. Антибактериальная устойчивость может быть определена по уменьшенной восприимчивости к лекарству посредством минимально эффективного или совершенно неэффективного ответа на лечение для предотвращения заболеваний, связанных с конкретной бактерией.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению можно использовать в сочетании с другим антибактериальным лекарственным средством.

Модуляторы белков NEET

Соединения по настоящему изобретению способны модулировать белки NEET. В частности, соединения могут быть стабилизатором белка NEET. Альтернативно, соединения могут быть дестабилизатором белка NEET.

Семейство белков NEET включает три класса белков, кодируемых генами CISD1, CISD2 и CISD3.

Ген CISD1 кодирует белок mitoNEET. Ранее он назывался C10orf70 или ZCD1 или MDS029. Ген, кодирующий белок, описан в базах данных GeneCards GCID GC10P058269; HGNC: 30880; Entrez Gene: 55847; и UniGene: Hs.370102. Белок описан в UniProtKB как: Q9NZ45. Аминокислотные и нуклеотидные эталонные последовательности mitoNEET описаны в GenPept и Genbank как NP_060934.1 и NM_018464.4, соответственно.

Ген CISD2 кодирует белок NAF-1 (фактор-1 аутофагии депривации питательных веществ). Ранее он назывался WFS2 или ZCD2 и также назывался Miner1, ERIS (межмембранный малый белок эндоплазматического ретикулума) и mitoNEET-связанный 1. Ген, кодирующий белок, описан в базах данных GeneCards GCID GC04P102868; HGNC: 24212; Entrez Gene: 493856; и UniGene: Hs.444955 и Hs.745013. Белок описан в UniProtKB как: Q8N5K1. Аминокислотные и нуклеотидные эталонные последовательности NAF-1 раскрыты в GenPept и Genbank как NP_001008389.1 и NM_001008388.4, соответственно.

Ген CISD3 кодирует белок Miner2. Он также называется mitoNEET-связанным белком 2 или митохондриальным внутренним NEET-белком митохондриального матрикса (MiNT). Ген, кодирующий белок, описан в базах данных GeneCards GCID GC17P038730; HGNC: 27578; Entrez Gene: 284106; и UniGene: Hs.713595. Белок описан в UniProtKB под

идентификатором P0C7P0. Аминокислотные и нуклеотидные эталонные последовательности Miner2 описаны в GenPept и Genbank как NP_001129970.1 и NM_001136498.1, соответственно. Белки NEET важны для здоровья и заболеваний человека. Например, они задействованы в онкологии (Holt et al, 2016, J Cell Sci, 129, 155-165; Bai et al, 2015, Proc Natl Acad Sci USA, 112, 3698-3703; Tamir et al, 2014, Proc Natl Acad Sci USA, 111, 5177-5182; Sohn et al, 2013, Proc Natl Acad Sci USA, 110, 14676-14681; Darash-Yahana et al, 2016, Proc Natl Acad Sci USA, 113, 10890-10895), особенно в апоптозе и аутофагии; при метаболических расстройствах и заболеваниях (Tamir et al, 2015, Biochim Biophys Acta, 1853, 1294-1315; Takahashi et al, Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 2015, 352, 338-345); сердечно-сосудистых заболеваниях (Du et al, 2015, Cell Biol Int, 39, 816-823; Habener et al, 2016, PLoS One, 11, e0156054); воспалительных заболеваниях и расстройствах (Taminelli et al, 2008, Biochem Biophys Res Commun, 365, 856-862); нарушениях накопления железа (REF); старении (Chen et al, 2009, Genes Dev, 23, 1183-1194) и нейродегенеративных заболеваниях или расстройствах (He et al, 2016, Sci Rep, 6, 35205). Исследования продемонстрировали роль mitoNEET и NAF-1 в регуляции клеточного гомеостаза железа, кальция и ROS и ключевую роль белков NEET в критических процессах, таких как пролиферация раковых клеток и рост опухолей, гомеостаз липидов и глюкозы при ожирении и диабете, подавлении аутофагии, долголетия у мышей и старения у растений (Tamir et al, 2015, Biochim Biophys Acta, 1853, 1294-1315). Следовательно, было обнаружено, что неправильная регуляция белков NEET приводит к ряду заболеваний. Например, ошибочный сплайсинг NAF-1 вызывает синдром Вольфрама 2. NAF-1 также функционально связан с регуляцией аутофагии при злокачественном новообразовании и старении.

Злокачественные новообразования

Соединения по настоящему изобретению способны уничтожать опухолевые клетки. Кроме того, соединения по настоящему изобретению также способны модулировать белки NEET (Holt et al, 2016, J Cell Sci, 129, 155-165; Bai et al, 2015, Proc Natl Acad Sci USA, 112, 3698-3703; Tamir et al, 2014, Proc Natl Acad Sci USA, 111, 5177-5182; Sohn et al, 2013, Proc Natl Acad Sci USA, 110, 14676-14681; Darash-Yahana et al, 2016, Proc Natl Acad Sci USA, 113, 10890-10895). Белки NEET участвуют в регуляции апоптоза/аутофагии в биологии злокачественного новообразования. Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве противоопухолевого средства. Настоящее изобретение относится также к соединению по настоящему изобретению для применения при лечении злокачественного новообразования, применению соединения по настоящему изобретению при изготовлении лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, и к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В одном аспекте злокачественным новообразованием может быть солидная опухоль или гематопозитический рак. Например, злокачественное новообразование может быть

выбрано из группы, включающей рак костей, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, колоректальный рак, рак пищевода, рак ротоглотки, рак гортани, рак слюнной железы, рак щитовидной железы, рак легких, рак головы или шеи, рак кожи, плоскоклеточный рак, меланому, рак матки, рак шейки матки, рак эндометрия, рак вульвы, рак яичников, рак молочной железы, рак простаты, рак эндокринной системы, саркому мягких тканей, рак мочевого пузыря, рак почки, глиобластома и различные виды рака центральной нервной системы, лимфому и лейкоз. В предпочтительном варианте осуществления изобретения злокачественным новообразованием является рак молочной железы, в частности, тройной негативный рак молочной железы, рак простаты и рак яичников. В одном конкретном варианте осуществления злокачественным новообразованием является рак молочной железы.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения злокачественного новообразования, представляет собой модулятор mitoNEET и/или NAF-1. В одном аспекте соединение представляет собой модулятор mitoNEET. В другом аспекте соединение представляет собой модулятор NAF-1. В следующем аспекте соединение представляет собой модулятор mitoNEET и NAF-1.

В этом аспекте соединение по настоящему изобретению может сочетаться с лучевой терапией, иммунотерапией, гормонотерапией или химиотерапией - все это хорошо известно специалисту в данной области.

Метаболические расстройства и заболевания

Белки NEET участвуют в метаболических расстройствах и заболеваниях (Tamir et al, 2015, *Biochim Biophys Acta*, 1853, 1294-1315). Соответственно, настоящее изобретение относится далее к способу лечения метаболического расстройства или заболевания у субъекта, где указанному субъекту, страдающему метаболическим расстройством или заболеванием, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением. Изобретение относится также к применению соединений в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения метаболического расстройства или заболевания. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении метаболического расстройства или заболевания.

Метаболические расстройства и заболевания могут быть выбраны из группы, включающей сахарный диабет, инсулинорезистентность, инсулиновую недостаточность, жировую дегенерацию печени, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), непереносимость глюкозы, ожирение, липодистрофию, ишемическую болезнь сердца, диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, гипогликемию, гипергликемию, бета-клеточную дисфункцию или гиперинсулинемию, синдром Вольфрама, синдром поликистозных яичников, дефицит пируватдегидрогеназы, наследственную остеоидистрофию Олбрайта, цистиноз, непереносимость фруктозы, синдром Уокера-Варбурга, гипобеталипопротеинемию, синдром Альстрема и цирроз печени.

В одном аспекте метаболическое заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, включающей диабет, в частности, диабет типа I или диабет типа II, атеросклероз, ожирение, диабетические невропатии, лизосомные болезни накопления, тяжелую форму инсулинорезистентности, гиперинсулинемию, гиперлипидемию, синдром Рабсона-Менденхолла, лепреканизм, липоатрофический диабет, острую и хроническую почечную недостаточность, терминальную стадию хронической почечной недостаточности, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, пиелонефрит, гломерулосклероз и липоатрофический диабет, жировую дегенерацию печени, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), непереносимость глюкозы, липодистрофию, ишемическую болезнь сердца, диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, гипогликемию, гипергликемию, бета-клеточную дисфункцию или гиперинсулинемию, синдром Вольфрама, синдром поликистозных яичников, дефицит пируватдегидрогеназы, наследственную остеодистрофию Олбрайта, цистиноз, непереносимость фруктозы, синдром Уокера-Варбурга, гипобеталипопротеинемию, синдром Альстрема и цирроз печени.

В другом аспекте метаболическое заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, включающей дефицит активатора/ганглиозидоз GM2, альфаманнозидоз, аспартилглюкоаминурию, болезни накопления эфиров холестерина, хроническую недостаточность гексозаминидазы A, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактозиалидоз, болезнь Гоше (типы I, II и III), GM1-ганглиозидоз, в том числе детский, поздний инфантильный/ювенильный и взрослый/хронический), синдром Хантера (MPS II), муколипидоз II, инфантильную болезнь накопления свободной сиаловой кислоты (ISSD), ювенильную форму дефицита гексозаминидазы A, болезнь Краббе, дефицит лизосомной кислой липазы, метакроматическую лейкодистрофию, синдром Херлера, синдром Шейе, синдром Гурлера-Шейе, синдром Санфилиппо, синдром Моркио типа A и B, синдром Марото-Лами, синдром Слая, муколипидоз, множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Ниманна-Пика, нейрональные цероидные липофусцинозы, болезнь CLN6, болезнь Янского-Бельшовского, пикнодизостоз, болезнь Сандхоффа, синдром Шиндлера и болезнь Тей-Сакса или Вольмана.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения метаболические расстройства и заболевания могут быть выбраны из группы, включающей сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение и синдром Вольфрама.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения метаболические заболевания или расстройства представляет собой модулятор mitoNEET, NAF-1 и/или MiNT. В частности, это может быть модулятор комбинации белков NEET, таких как mitoNEET и NAF-1, mitoNEET и MiNT, NAF-1 и MiNT или mitoNEET, NAF-1 и MiNT. В качестве альтернативы это может быть модулятор mitoNEET, NAF-1 или MiNT.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, известными своим применением при лечении метаболических заболеваний или нарушений.

Сердечно-сосудистые заболевания

Было обнаружено, что белки NEET вовлечены в сердечно-сосудистые заболевания и расстройства (Du et al, 2015, Cell Biol Int, 39, 816-823; Habener et al, 2016, PLoS One, 11, e0156054; Tamir et al, 2015, Biochim Biophys Acta, 1853, 1294-1315). Таким образом, настоящее изобретение относится далее к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, где указанному субъекту, страдающему сердечно-сосудистым заболеванием, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением. Изобретение относится также к применению соединений в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания.

В одном аспекте сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, включающей повреждение миокарда, ишемию, ишемически-реперфузионное повреждение и гипертензию. В одном варианте осуществления изобретения сердечно-сосудистым заболеванием является повреждение миокарда.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения сердечно-сосудистого заболевания, представляет собой модулятор mitoNEET и/или NAF-1. В одном аспекте соединение представляет собой модулятор mitoNEET. В другом аспекте соединение представляет собой модулятор NAF-1. В следующем аспекте соединение представляет собой модулятор mitoNEET и NAF-1.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, известными своим применением при лечении сердечно-сосудистого заболевания или расстройства.

Воспалительные заболевания

Было описано, что белки NEET участвуют в воспалении (Tamir et al, 2015, Biochim Biophys Acta, 1853, 1294-1315).

В одном аспекте воспалительное заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, включающей болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), системную красную волчанку, муковисцидоз, псориаз, инфекционный артрит и рассеянный склероз.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения воспалительные заболевания или расстройства, представляет собой модулятор mitoNEET.

В одном конкретном варианте осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой муковисцидоз (Taminelli et al, 2008, Biochem Biophys Res Commun, 365, 856-862). Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения муковисцидоза, представляет собой модулятор mitoNEET.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, известными своим применением при лечении воспалительных заболеваний или расстройств.

Нарушения накопления железа

Белки NEET участвуют в гомеостазе железа. Соединения по настоящему изобретению способны модулировать связывание белка NEET с железом, например, путем стабилизации и дестабилизации этого связывания.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения при лечении нарушения накопления железа, к применению соединения по настоящему изобретению при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения накопления железа и к способу лечения нарушения накопления железа у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Нарушение или заболевание хранения железа может быть связано с дефицитом железа или с перегрузкой железом. Нарушения накопления железа или заболевания включают, но этим не ограничиваются, дефицит ферропортина, наследственный гемохроматоз, включая наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями HFE, и наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями рецептора трансферрина-2, ювенильный гемохроматоз, включая ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гепсидина, и ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гемоювелина, перегрузку железом, включая африканскую перегрузку железом, перегрузку железом, вторичную по отношению к атрансферринемии, и перегрузку железом, вторичную по отношению к ацерулоплазминеми, талассемии, миелодиспластические синдромы, врожденные дизэритропоэтические анемии, серповидно-клеточную анемию и другие гемоглобинопатии, дефицит ферментов эритроцитов и многократное переливание крови.

Старение и нейродегенеративное заболевания

Известно, что NEET белки участвуют в старении (Chen et al, 2009, Genes Dev, 23, 1183-1194) и в нейродегенеративных заболеваниях и расстройствах (He et al, 2016, Sci Rep, 6, 35205). Таким образом, соединение по настоящему изобретению, в частности, новое соединение по настоящему изобретению, может быть использовано для лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства. Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства у субъекта, где указанному субъекту, страдающему от старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства, вводят терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением, предпочтительно, нового соединения. Изобретение относится также к применению соединения в соответствии с изобретением, предпочтительно, нового соединения, при изготовлении лекарственного средства для лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства. Изобретение относится к соединению в соответствии с изобретением, предпочтительно,

нового соединения, для применения при лечении старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению используется для лечения старения, либо лечения или предотвращения повреждения от старения. Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения старения, представляет собой модулятор NAF-1.

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства. Нейродегенеративное заболевание может быть выбрано из группы, включающей аденолейкодистрофию, болезнь Александра, болезнь Альперса, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию телеангиэктазию, болезнь Баттена, губкообразную энцефалопатию крупного рогатого скота, болезнь Канавана, церебральный паралич, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, семейную фатальную бессонницу, лобно-височную долевую дегенерацию, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, деменцию с тельцами Леви, нейроборрелиоз, болезнь Мачадо-Джозефа, множественную системную атрофию, рассеянный склероз, нарколепсию, болезнь Нимана-Пика, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные заболевания, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга, вторичную к пернициозной анемии, болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена, спиноцеребеллярную атаксию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, *Tabes dorsalis* (спинная сухотка) и токсическую энцефалопатию. Предпочтительно, нейродегенеративное заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, включающей рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз.

Нейродегенеративное заболевание или расстройство включает также повреждение центральной нервной системы (ЦНС).

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства, представляет собой модулятор mitoNEET.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, известными своим применением при лечении нейродегенеративного заболевания или расстройства.

Фармацевтическая композиция

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, предпочтительно, новое соединение по настоящему изобретению. Композиция, кроме того, содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением, кроме того, содержит по меньшей мере другой активный ингредиент, предпочтительно, выбранный из группы, включающей противовирусный агент, противораковое средство, антибиотик или вещество, предназначенное для лечения метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, старения, мышечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний или нарушений накопления железа. Предпочтительно, другой активный ингредиент представляет собой противовирусный агент. Более предпочтительно, другой активный ингредиент представляет собой противовирусный агент против вируса гриппа, предпочтительно, вируса гриппа А.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением, кроме того, содержит противовирусный агент, например, но не исключительно, агент, выбранный из группы, включающий ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы M2, ингибиторы РНК-полимеразы, интерфероны (модуляторы иммунной системы интерферона альфа-2а и пегилированного интерферона альфа-2а (Pegasys) и интерферона альфа-2b (ViraferonPeg ou Introna)), противовирусную вакцину, антигенные полипептиды или нейтрализующие антитела, направленные на вирусный антигенный полипептид.

Изобретение касается также фармацевтической композиции по изобретению для применения при лечении заболевания. Изобретение относится также к применению фармацевтической композиции в соответствии с изобретением при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта. Изобретение относится далее к способу лечения заболевания у субъекта, где указанному субъекту, страдающему от указанного заболевания, вводят терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Субъектом по изобретению является животное, предпочтительно, млекопитающее, еще более предпочтительно, человек. Однако термин «субъект» может также относиться к животным, но не человеку, в частности, к млекопитающим, которые нуждаются в лечении, таким как собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы, ослы, кролики, хорьки, песчанки, хомяки, шиншиллы, крысы, мыши, морские свинки свиньи и приматы, но не человек.

Субъектом по изобретению может быть человек на пренатальной стадии, новорожденный, ребенок, младенец, подросток или взрослый.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения у субъекта было диагностировано заболевание. Предпочтительно, у субъекта было диагностировано заболевание, выбранное из группы, включающей вирусные инфекции, бактерицидные инфекции, злокачественные новообразования, метаболические заболевания или расстройства, сердечно-сосудистые заболевания или расстройства, воспалительные заболевания или расстройства, нарушения накопления железа, старение и нейродегенеративное заболевания или расстройства. Способы диагностики этих заболеваний хорошо известны специалисту в данной области.

Соединение в соответствии с изобретением или фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением могут быть введены любым обычным путем введения. В частности, соединение или фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить путем местного, энтерального, перорального, парентерального, интраназального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, внутриопухолевого, подкожного или внутриглазного введения и тому подобного.

В частности, соединение в соответствии с изобретением или фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением могут быть составлены для местного, энтерального, перорального, парентерального, интраназального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, внутриопухолевого, подкожного или внутриглазного введения и тому подобного.

Предпочтительно, соединение в соответствии с изобретением или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят энтеральным или парентеральным путем введения. При парентеральном введении соединение в соответствии с изобретением или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, предпочтительно, вводят внутривенным путем введения. При энтеральном введении соединение в соответствии с изобретением или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, предпочтительно, вводят пероральным путем введения.

Фармацевтическую композицию, содержащую вещество, составляют согласно стандартной фармацевтической практике (Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York), известной специалисту в данной области.

Для перорального введения композиция может быть составлена в виде обычных пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы и жидкие препараты, такие как сиропы, эликсиры и концентрированные капли. Могут быть использованы нетоксичные твердые носители или разбавители, которые включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, магния, карбоната и тому подобное. Для прессованных таблеток также необходимы связующие вещества, которые представляют собой агенты, которые придают порошкообразным материалам когезионные свойства. Например, в качестве связующих веществ могут быть использованы крахмал, желатин, сахара, такие как лактоза или декстроза, и природные или синтетические смолы. Для облегчения их разрушения в таблетках необходимы также разрыхлители. Разрыхлители включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, камеди и сшитые полимеры. Кроме того, для предотвращения прилипания материала таблетки к поверхностям в процессе производства и для улучшения характеристик текучести порошкового материала в процессе производства в таблетки также включают лубриканты и глиданты. В качестве глиданта чаще всего используется коллоидный диоксид кремния, а в качестве лубрикантов чаще всего используются такие соединения, как тальк или стеариновые кислоты.

Для трансдермального введения композиция может быть составлена в виде мази, крема или геля, и для облегчения проникновения могут использоваться подходящие проникающие вещества или детергенты, такие как диметилсульфоксид, диметилацетамид и диметилформамид.

Для трансмукозального введения могут использоваться назальные спреи, ректальные или вагинальные суппозитории. Активное соединение может быть включено в любую из известных основ суппозитория способами, известными в данной области. Примеры таких основ включают масло какао, полиэтиленгликоли (карбоваксы), моностеарат полиэтиленсорбитана и их смеси с другими совместимыми материалами для изменения температуры плавления или скорости растворения.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут быть составлены для высвобождения активного лекарственного средства практически сразу после введения или в любой заданный период времени или времени после введения.

Предпочтительно, лечение соединением в соответствии с изобретением или фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением начинают не более чем через месяц, предпочтительно, не более чем через неделю, после постановки диагноза заболевания. В наиболее предпочтительном варианте лечение начинается со дня постановки диагноза.

Соединение в соответствии с изобретением или фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением могут быть введены в виде однократной дозы или многократных доз.

Предпочтительно, лечение проводят регулярно, предпочтительно, в диапазоне от ежедневного до ежемесячного, более предпочтительно, от ежедневного до каждые две недели, более предпочтительно, от ежедневного до еженедельного, еще более предпочтительно, лечение проводят ежедневно. В конкретном варианте осуществления лечение вводят несколько раз в день, предпочтительно, 2 или 3 раза в день, еще более предпочтительно 3 раза в день.

Продолжительность лечения соединением согласно изобретению или фармацевтической композицией согласно изобретению, предпочтительно, составляет от 1 дня до 20 недель, более предпочтительно, от 1 дня до 10 недель, еще более предпочтительно, от 1 дня до 4 недель, еще больше предпочтительно, от 1 дня до 2 недель. В конкретном варианте осуществления продолжительность лечения составляет около 1 недели. В качестве альтернативы, лечение может продолжаться до тех пор, пока продолжается заболевание.

Количество соединения в соответствии с изобретением или фармацевтической композиции в соответствии с изобретением для введения должно определяться стандартной процедурой, хорошо известной специалистам в данной области. Чтобы определить подходящую дозировку должны быть приняты во внимание физиологические данные пациента (например, возраст, размер и вес) и пути введения, таким образом пациенту будет вводиться терапевтически эффективное количество.

В предпочтительном варианте осуществления общая доза соединения для каждого введения соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению составляет от 0,00001 до 1 г, предпочтительно, от 0,01 до 10 мг.

Вид фармацевтических композиций, путь введения и доза введения соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению могут регулироваться специалистом в данной области в соответствии с типом и степенью тяжести заболевания, а также в соответствии с пациентом, в частности, его возрастом, весом, полом и общим физическим состоянием.

Набор и применение набора

Настоящее изобретение относится также к комбинированному применению соединения по настоящему изобретению по меньшей мере с другим активным ингредиентом, предпочтительно, выбранным из группы, включающей противовирусный агент, противораковое средство, противоапоптотическое средство, средство против аутофагии, средство, вызывающее аутофагию, антибиотик, противопаразитарное средство, противогрибковое средство или вещество, предназначенное для лечения нейродегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, заболеваний печени, старения, заболеваний мышц или метаболических заболеваний, для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей злокачественное новообразование, инфекционные заболевания, в частности, вирусные заболевания, метаболические заболевания или нарушения, сердечно-сосудистые заболевания или нарушения, воспалительные заболевания, нарушения накопления железа, старение и нейродегенеративные заболевания.

Настоящее изобретение относится также к продукту, содержащему соединение по настоящему изобретению и другой активный ингредиент, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, в частности, для применения при лечении заболевания, выбранного из группы, включающей злокачественное новообразование, инфекционные заболевания, в частности, вирусные заболевания, метаболические заболевания или нарушения, сердечно-сосудистые заболевания или нарушения, воспалительные заболевания, нарушения накопления железа, старение и нейродегенеративные заболевания. Предпочтительно, другой активный ингредиент выбирают из группы, включающей противовирусный агент, противораковый агент, антиапоптотический агент, антиаутофагический агент, агент, индуцирующий аутофагию, антибиотик, антипаразитарный агент, противогрибковый агент или вещество, предназначенное для лечения злокачественного новообразования, инфекционных заболеваний, в частности, вирусных заболеваний, метаболических заболеваний или расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств, воспалительных заболеваний, нарушений накопления железа, старения и нейродегенеративных заболеваний. Предпочтительно другим активным ингредиентом является противовирусный.

Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения будут описаны в следующих примерах, которые следует рассматривать как иллюстративные, но не ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР А - ХИМИЯ

Сокращения

| | |
|-------------------|---|
| Водн. | Водный |
| шир. с | Широкий синглет |
| CDCl ₃ | Дейтерированный хлороформ |
| д | Дублет |
| DAD | Диодный матричный детектор |
| ДХМ | Дихлорметан (метиленхлорид) |
| дд | Дублет дублетов |
| ддд | Дублет дублета дублетов |
| ддт | Дублет дублета триплетов |
| DIPEA | <i>N, N</i> -Диизопропилэтиламин |
| DMAP | 4-Диметиламинопиридин |
| DMФ | <i>N, N</i> -Диметилформаид |
| DMCO | Диметилсульфоксид |
| дкв | Дублет квартетов |
| дт | Дублет триплетов |
| EtOAc | Этилацетат |
| Et ₂ O | Диэтиловый эфир |
| EtOH | Этанол |
| г | Грамм(ы) |
| ч | Час(ы) |
| HCl | Хлористоводородная кислота |
| ЖХВД | Жидкостная хроматография высокого давления |
| <i>изо</i> -PrOH | Изопропанол |
| ЖХ/МС | Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия |
| LiOH | Гидроксид лития |
| м | Мультиплет |
| М | Молярность |
| MeCN | Ацетонитрил |
| MeOH | Метиловый спирт |

| | |
|---------------------------------|--|
| MgSO ₄ | Сульфат магния |
| мин | Минута(ы) |
| ммоль | Миллимоль |
| МГц | МегаГерц |
| МС | Масс-спектрометрия |
| н | Нормальность |
| NaHCO ₃ | Бикарбонат натрия |
| Na ₂ SO ₄ | Сульфат натрия |
| NH ₄ Cl | Хлорид аммония |
| ЯМР | Ядерный магнитный резонанс |
| <i>n</i> | <i>пара</i> |
| PDA | Фотодиодная матрица |
| PG | Защитная группа |
| м.д. | Миллионные доли |
| кв | Квартет |
| квин | Квинтет |
| ОФ-ВЭЖХ | Обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления |
| R _t | Время удерживания |
| КТ | Комнатная температура |
| с | Синглет |
| т | Триплет |
| тд | Триплет дублетов |
| тдд | Триплет дублета дублетов |
| <i>трет-</i> | Третичный |
| ТГФ | Тетрагидрофуран |
| тт | Триплет триплетов |

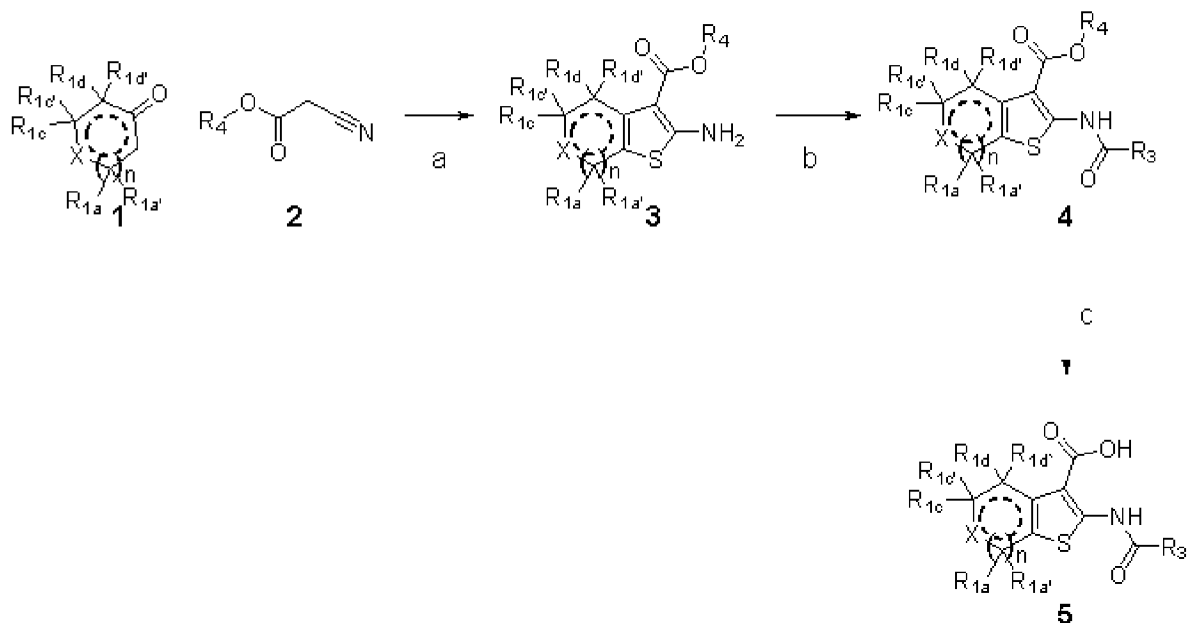
Общие схемы синтеза

Соединения изобретения могут быть получены с использованием синтетических превращений, показанных на схемах I-V. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью способов, описанных в настоящем документе, с помощью способов, описанных в литературе, или с помощью способов, которые были бы хорошо известны специалисту в области органической химии. Если не указано иное, все водные растворы являются насыщенными.

Способы получения соединений 2-[(бензоил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновой кислоты и 2-[(бензоил)амино]-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновой кислоты по изобретению, содержащие различные замены в бициклическом скелете и в

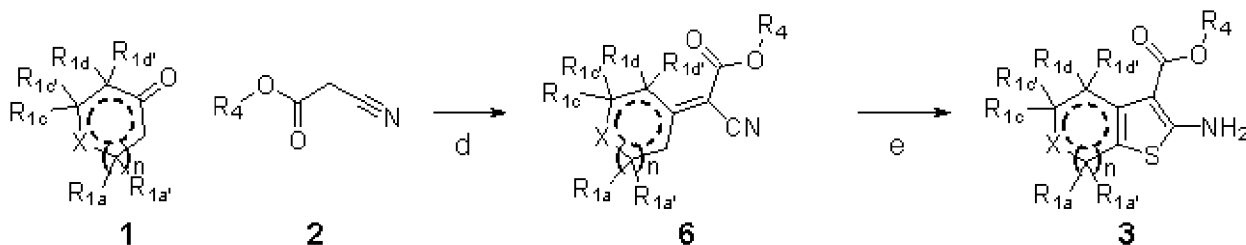
бензамидах, показаны на схемах I-II. На схеме I, стадия а, скелет 2-аминотиофен-3-карбоксилата **3** может быть коммерчески доступным или синтезирован из коммерчески доступных циклических кетонов **1** и цианоацетата **2** в 3-компонентной реакции с использованием серы и подходящего основания. Эта реакция, называемая реакцией Гевальда (описанная в работе *Ver.*, **1966**, *99*, 94-100), может быть осуществлена с использованием, например, одного из следующих способов, описанных в получении № 1, получении № 3 и получении № 6, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, *123*, 31-47) с получением 2-аминотиофен-3-карбоксилата, соединения **3**. 2-Аминотиофен-3-карбоксилат **3** может быть подвергнут взаимодействию с замещенным бензоилхлоридом, как показано на схеме I, стадия b, в таких условиях, как описано в примере № 1, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*(24), 10118-10131) с получением производных 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилата **4**. Ацилхлориды могут быть коммерчески доступными или синтезированы, как описано, например, в получении № 2 и примере № 11, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*(13), 6201-6220). На схеме I, стадия b, 2-аминотиофен-3-карбоксилат **3** также может быть подвергнут взаимодействию с замещенными бензойными кислотами в присутствии конденсирующего реагента, такого 2-хлор-1-метилпиридиний йодид (также называемого реагентом Мукайяма), как описано в примере № 41, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *76*, 110-117) с получением производных 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилата **4**. На схеме I, стадия c, сложноэфирные производные 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилата **4** могут быть гидролизованы до 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоновых кислот **5** в таких условиях, как описано в примере № 1 и примере № 8, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*(24), 10118-10131).

Схема I:



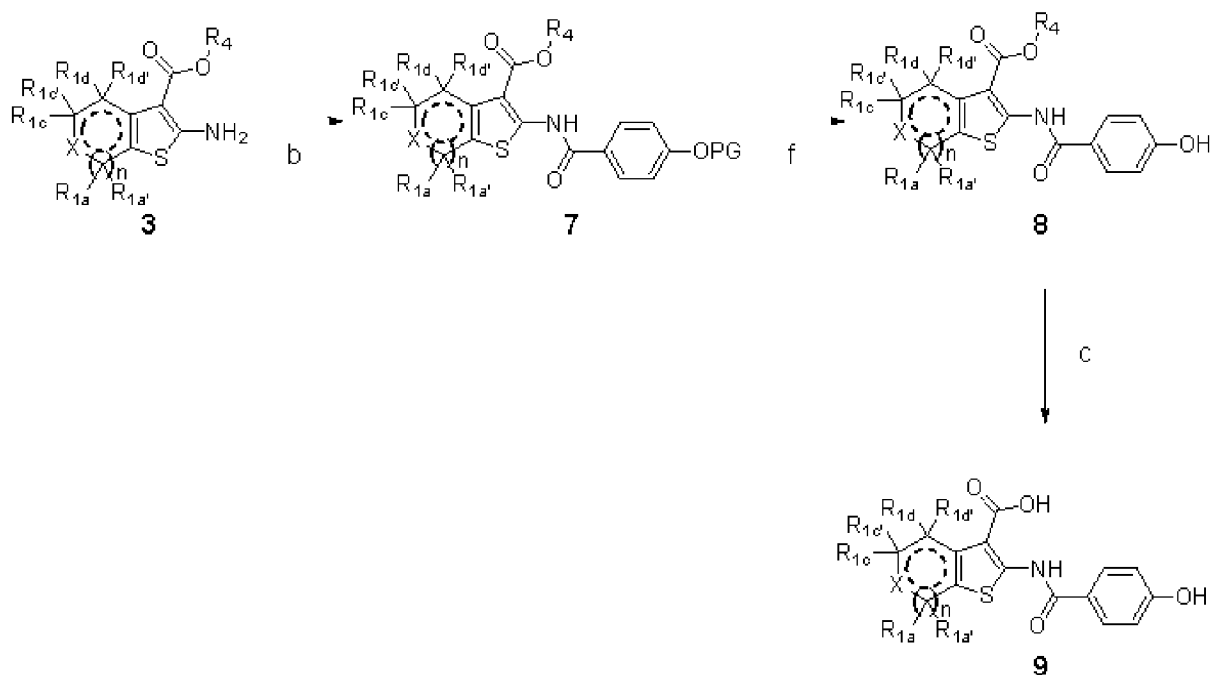
На схеме II представлен альтернативный способ получения производных 2-аминотиофен-3-карбоксилата **3**. На схеме II, стадия d, 2-циано-2-(циклопентилиден)ацетат и 2-циано-2-(циклогексилиден)ацетат соединения **6** могут быть синтезированы исходя из коммерчески доступного цианоацетата **2** и циклических кетонов **1** с использованием ацетата аммония, как описано в получении № 8 и получение № 11, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *Synthetic Communications*, **2006**, 36(22), 3305-3317). Эта реакция обычно известна специалистам в данной области техники как конденсация Кновенагеля. На схеме II, стадия e, 2-циано-2-(циклопентилиден)ацетат и 2-циано-2-(циклогексилиден)ацетат соединения **6** могут быть подвергнуты взаимодействию с серой и основанием с получением 2-аминотиофенов **3**, как описано в получении № 8 и получении № 11, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(26), 8270-8288).

Схема II:



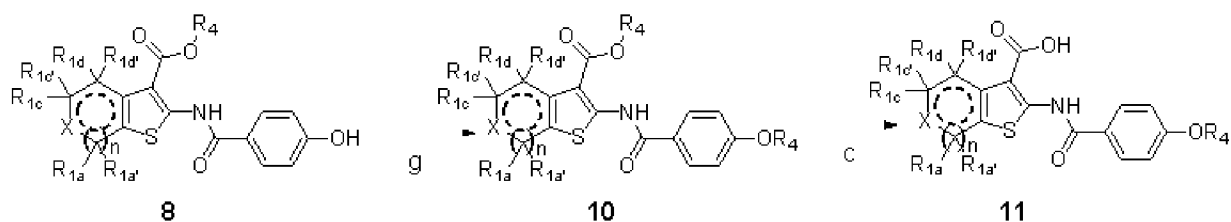
Соединения общей структуры **4**, указанные на схеме I, позже могут быть модифицированы в синтезе, как показано на схеме III. 2-Аминотиофены **3** могут быть подвергнуты взаимодействию с O-защищенным бензоилхлоридом, как показано на схеме III, стадия b, в условиях, например, подобных представленным на схеме I, стадия b. Подходящей защитной группой может быть, например, ацетокси, как показано в получении № 15. На схеме III, стадия f, подходящая защитная группа (PG) может быть отщеплена с получением сложноэфирных производных 2-(4-гидроксibenзамидо)тиофен-3-карбоксилата **8** в подходящих таких условиях, как описано в получении № 15, например, или способами, известными специалистам в данной области техники (например, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **2014**, 5(1), 84-88). На схеме III, стадия c, сложноэфирные производные 2-(4-гидроксibenзамидо)тиофен-3-карбоксилата **8** могут быть гидролизованы до 2-(4-гидроксibenзамидо)тиофен-3-карбоновых кислот **9** в таких условиях, как описано на схеме I, стадия c.

Схема III:



На схеме IV, стадия g, показано дальнейшее преобразование сложноэфирных производных 2-(4-гидроксибензамидо)тиофен-3-карбоксилата **8**, которые могут быть подвергнуты взаимодействию с электрофилом с получением простых эфиров общей структуры **10**. Это преобразование было описано, например, в примере № 77, или может быть осуществлено способами, известными специалистам в данной области техники (например, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **2014**, 5(11), 1230-1234). На схеме IV, стадия с, сложноэфирные производные 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилата **10** могут быть гидролизованы до 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоновых кислот **11** в таких условиях, как показаны на схеме I, стадия с.

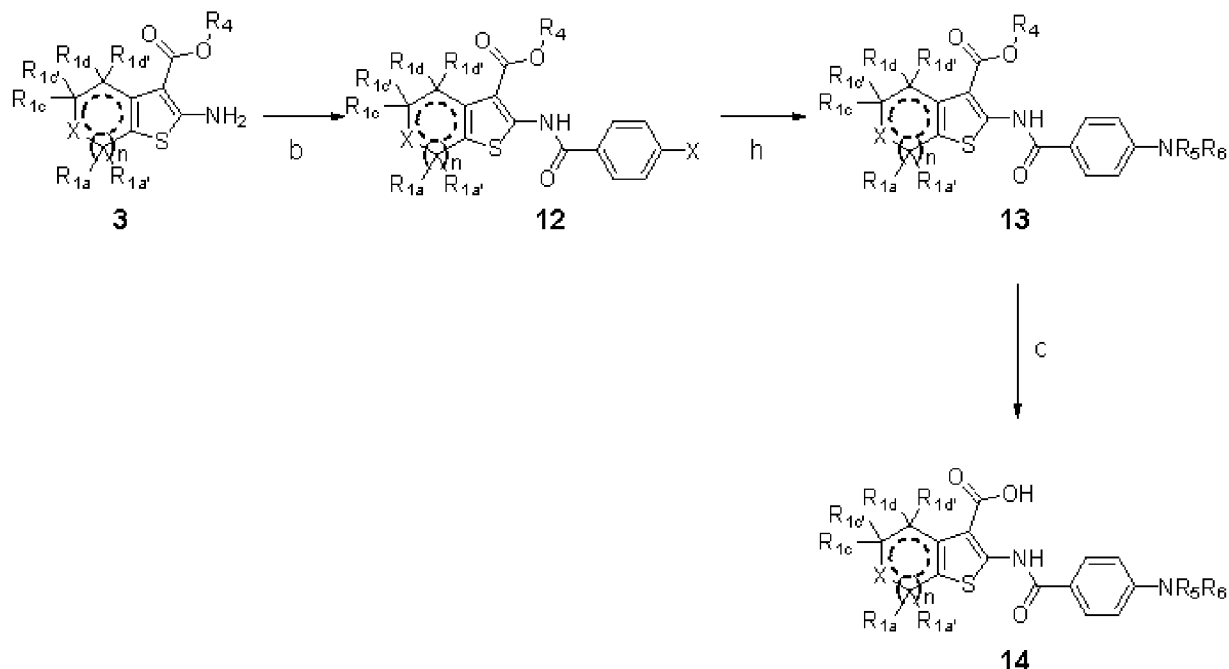
Схема IV:



На схеме V представлено дальнейшее преобразование скелета 2-аминотиофен-3-карбоксилата **3**. На схеме V, стадия b, 2-аминотиофен-3-карбоксилат **3** может быть подвергнут взаимодействию с бензоилхлоридом, содержащим подходящую удаляемую группу X для реакций, катализируемых палладием, такую как галогенид, с получением производных 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилата **12**. Типичные способы описаны на схеме I, стадия b, и в получении № 7. На схеме V, стадия h, производные 2-(галогенбензамидо)тиофен-3-карбоксилата **12** могут быть подвергнуты взаимодействию с аминами с получением производных 2-(аминобензамидо)тиофен-3-карбоксилата **13** с использованием подходящего палладиевого катализатора, как описано, например, в примере № 20, или способами, известными специалистам в данной области техники

(например, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57(7), 3094-3116). На схеме V, стадия с, сложноэфирные производные 2-(аминобензамидо)тиофен-3-карбоксилата **13** могут быть гидролизованы до 2-(аминобензамидо)тиофен-3-карбоновых кислот **14** в таких условиях, как описано на схеме I, стадия с.

Схема V:



Аналитические способы

Аналитические данные включены в описание приведенных далее способов, в иллюстрации общих способов или в таблицы примеров. Если не указано иное, все данные ^1H ЯМР были получены на Bruker Avance 400 МГц, снабженным 5 мм-овым датчиком QNP, или на Bruker Avance III 400 МГц, 5 мм-вые датчики BBFO plus, и химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.). ЖХ/МС выполняли на приборе Acquity UPLC (детектор с бинарным насосом/PDA), подключенном к масс-спектрометру Waters ZQ или на Acquity i-Class (детектор с четвертичным насосом/PDA), подключенном к квадрупольному масс-спектрометру Quattro Micro или к Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольному СВЭЖХ-МС. Данные ЖХ/МС указаны в условиях ЖХ/МС с указанием номера способа, представленного в таблице 1.

Таблица 1. Способы ЖХ/МС анализа

| Способ | Условия |
|----------|---|
| A | Условия ЖХ/МС анализа: колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм, 100×2,1 мм, поддерживаемая при температуре 40°C. Подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 6 мин; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 200-500 нм DAD. Масс-спектрометр ZQ |

| | |
|----------|--|
| В | Условия ЖХ/МС анализа: колонка: Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм, 100×2,1 мм, плюс защитный картридж, поддерживаемая при температуре 40°C. Подвижная фаза: MeCN в воде (с 10 mM бикарбоната аммония), от 5% до 95% в течение 6 мин; скорость потока: 0,5 мл/мин; длина волны: 210-400 нм DAD. Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольный, СВЭЖХ-МС |
| С | Условия ЖХ/МС анализа: колонка: Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм 100×2,1 мм, плюс защитный картридж, поддерживаемая при температуре 40°C. Подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 6 мин; скорость потока: 0,5 мл/мин; длина волны: 210-400 нм DAD. Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольный, СВЭЖХ-МС |
| Д | Условия ЖХ/МС анализа: колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм, 100×2,1 мм, поддерживаемая при температуре 40°C. Подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 6 мин; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 200-500 нм DAD. Масс-спектрометр Quattro Micro |
| Е | Условия ЖХ/МС анализа: колонка: Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм, 100×2,1 мм, плюс защитный картридж, поддерживаемая при температуре. Подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 8 мин; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 210-400 нм DAD. Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольный, СВЭЖХ-МС |
| Ф | Условия ЖХ/МС анализа: колонка: Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм, 100×2,1 мм, плюс защитный картридж, поддерживаемая при температуре. Подвижная фаза: MeCN в воде (с 10 mM бикарбоната аммония), от 5% до 95% в течение 8 мин; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 210-400 нм DAD. Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольный, СВЭЖХ-МС |

Способы очистки

В случае общих способов промежуточные и конечные соединения могут быть очищены любым способом или комбинацией способов, известных специалисту в данной области. Некоторые примеры, которые не являются ограничивающими, включают **флэш-хроматографию** с твердой фазой (например, силикагель, оксид алюминия и т. д.) и растворителем (или комбинацией растворителей, например гептан, EtOAc, DCM, MeOH,

MeCN, вода и т. д.), который элюирует желаемые соединения; очистку **ОФ-ВЭЖХ**, проводимую на очистительной системе Agilent Technologies 1260 Infinity и одноквадрупольном масс-спектрометре Agilent серии 6120 (см. таблицу 2, где приведены некоторые неограничивающие условия приведены); **перекристаллизацию** в подходящем растворителе (то есть MeOH, EtOH, *изо*-PrOH, EtOAc, толуол и т. д.) или в комбинации растворителей (то есть EtOAc/гептан, EtOAc/MeOH и т. д.); **осаждение** из комбинации растворителей (то есть ДМФ/вода, ДМСО/ДХМ, EtOAc/гептан и т. д.); **растирание** в подходящем растворителе (то есть EtOAc, ДХМ, MeCN, MeOH, EtOH, *изо*-PrOH, *н*-PrOH, и т. д.); **экстракцию** путем растворения соединения в жидкости и промывание соответствующим образом несмешивающейся жидкостью (то есть ДХМ/вода, EtOAc/вода, ДХМ/насыщенный NaHCO₃, EtOAc/насыщенный NaHCO₃, ДХМ/10% водная HCl, EtOAc/10% водная HCl и т. д.); **перегонку** (то есть простую, дробную, по Кугельрохру и т. д.). Описания этих способов можно найти в следующих ссылках: Gordon, A. J. and Ford, R. A. «The Chemist's Companion», 1972; Palleros, D. R. «Experimental Organic Chemistry», 2000; Still, W. C., Kahn and M. Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43(14), 2923-2925; Yan, B. «Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry» 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. and Percy, J. M. «Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2nd Edition», 1999.

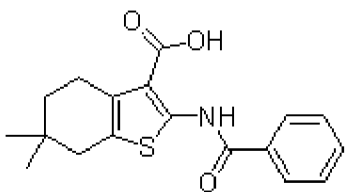
Таблица 2. Способы ОФ-ВЭЖХ очистки

| Способ | Условия |
|--------|--|
| 1 | Условия ОФ-ВЭЖХ очистки: колонка: XSELECT CSH Prep C18 19×250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: MeCN в воде (0,1% HCOOH), скорость потока: 20 мл/мин; длина волны: 210-260 нм DAD. Образец ввести в колонку в ДМСО (+необязательная муравьиная кислота и вода), 22 мин нелинейный градиент от 10% до 95% MeCN, центрированный вокруг определенного сфокусированного градиента |
| 2 | Условия ОФ-ВЭЖХ очистки: колонка: Waters Sunfire C18 150×19 мм, 10 мкм. Подвижная фаза: MeCN в воде (0,1% NH ₄ CO ₃), скорость потока: 20 мл/мин; длина волны: 210-400 нм DAD. Образец ввести в колонку в ДМСО, 25 мин нелинейный градиент от 5% до 80% MeCN, центрированный вокруг определенного сфокусированного градиента |

Получения и примеры

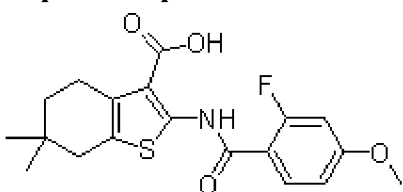
Все исходные вещества были закуплены у компании Sigma-Aldrich (включая Fluka и Discovery CPR) или Acros, если после приведенного химического названия не указано иное. Приведенные названия реагентов/реактивов соответствуют названию на продаваемой стеклянной таре или в соответствии с конвенциями IUPAC или ChemDraw 16.0. Ни одно из конкретных условий и реагентов, указанных в настоящем документе, не должно рассматриваться как ограничение объема изобретения, и они представлены только в целях иллюстрации.

Пример № 1. 2-Бензамидо-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 15)



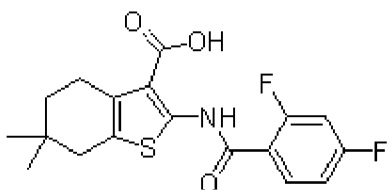
К раствору метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1, 200 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли DIPEA (CAS: 7087-68-5, 220 мкл, 1,25 ммоль) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4, 120 мкл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли ДХМ и водой. Две фазы разделяли. Органический слой пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (4,0 мл) и MeOH (2,0 мл). К раствору добавляли водн. LiOH (CAS: 1310-66-3, 2,0M, 1,7 мл, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 часов. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и подкисляли с помощью 1N водного раствора HCl. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью ОФ-ВЭЖХ (таблица 2, способ 1) давала 2-бензамидо-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновую кислоту в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (71 мг, выход 26%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,31 (шир. с, 1H), 12,48 (с, 1H), 7,92-7,90 (м, 2H), 7,70-7,60 (м, 3H), 2,76 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,53 мин; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

Пример № 2. 2-[(2-Фтор-4-метоксибензоил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 16)



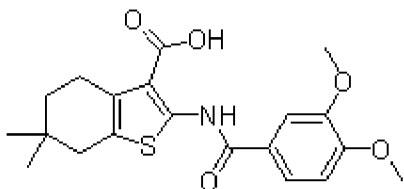
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 2-фтор-4-метоксибензоилхлорида (CAS: 321-24-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 44%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,23 (шир. с, 1H), 12,36 (д, J=11,0 Гц, 1H), 8,00 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,75 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 2H), 1,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,61 мин; MS m/z: 378 [M+H]⁺.

Пример № 3. 2-[(2,4-Дифторбензоил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 17)



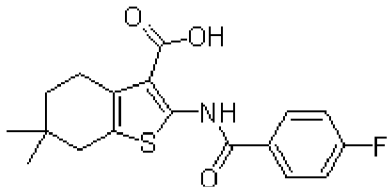
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 2,4-фторбензоилхлорида (CAS: 72482-64-5) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 37%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,29 (шир. с, 1H), 12,53 (с, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,54 (дкв, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 2,76 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,43 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,65 мин; MS *m/z*: 366 [M+H]⁺.

Пример № 4. 2-[(3,4-Диметоксибензоил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 18)



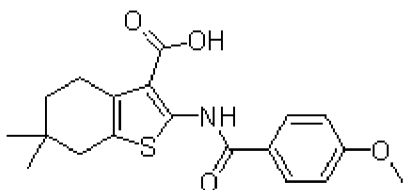
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 3,4-диметоксибензоилхлорида (CAS: 3535-37-3) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 56%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,34 (шир. с, 1H), 12,36 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,75 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,42 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,3 Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,31 мин; MS *m/z*: 390 [M+H]⁺.

Пример № 5. 2-[(4-Фторбензоил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 19)



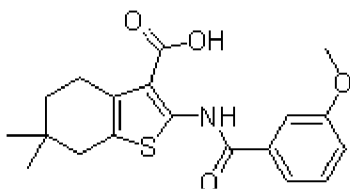
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 4-фторбензоилхлорида (CAS: 403-43-0) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 47%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,34 (шир. с, 1H), 12,37 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 2H), 2,76 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,60 мин; MS *m/z*: 348 [M+H]⁺.

Пример № 6. 2-[(4-Метоксибензоил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 20)



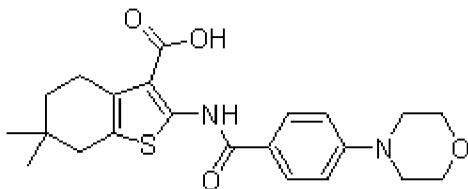
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 4-метоксибензоилхлорида (CAS: 100-07-2) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 47%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,28 (шир. с, 1H), 12,35 (с, 1H), 7,88-7,85 (м, 2H), 7,17-7,14 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,75 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,50 мин; MS *m/z*: 360 [M+H]⁺.

Пример № 7. 2-[(3-Метоксибензоил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 21)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 3-метоксибензоилхлорида (CAS: 1711-05-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 52%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,36 (шир. с, 1H), 12,38 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,76 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,58 мин; MS *m/z*: 360 [M+H]⁺.

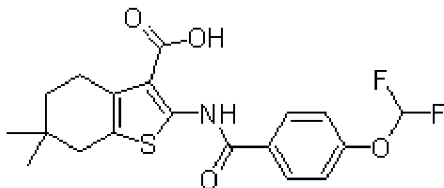
Пример № 8. 6,6-Диметил-2-[(4-морфолинобензоил)амино]-5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 22)



К раствору метил 6,6-диметил-2-(4-морфолинобензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 2, 90 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1,6 мл) и MeOH (1,6 мл) добавляли водн. LiOH (CAS: 1310-66-3, 1M, 1,0 мл, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 5 часов. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между 1н водным раствором HCl и ДХМ. Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и

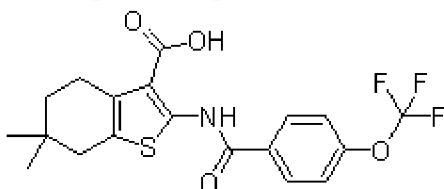
растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в MeOH с получением 6,6-диметил-2-[(4-морфолинобензоил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (51 мг, выход 59%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=11,96$ (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,89-3,85 (м, 4H), 3,32-3,29 (м, 4H), 2,87 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,57 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,02 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,79$ мин; MS m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 9. 2-[[4-(Дифторметокси)бензоил]амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 23)



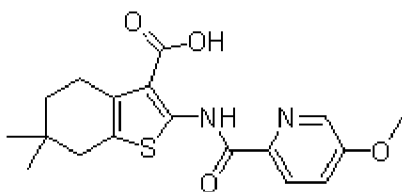
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 4-(дифторметокси)бензоилхлорида (CAS: 57320-63-5) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 41%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,36$ (с, 1H), 12,50 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,61-7,24 (м, 3H), 2,78 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,46 (с, 2H), 1,52 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,87$ мин; MS m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 10. 6,6-Диметил-2-[[4-(трифторметокси)бензоил]амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 24)



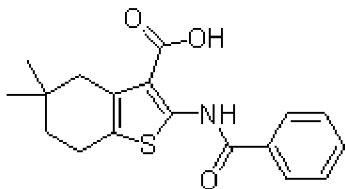
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 4-(трифторметокси)бензоилхлорида (CAS: 36823-88-8) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 39%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,38$ (шир. с, 1H), 12,54 (с, 1H), 8,08 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,49 (с, 2H), 1,56 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,00$ мин; MS m/z : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 11. 2-[(5-Метоксипиридин-2-карбонил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 25)



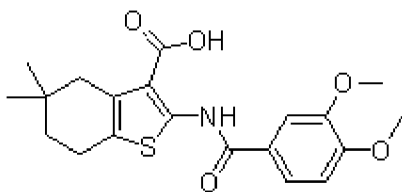
К суспензии 5-метоксипиколиновой кислоты (CAS: 29082-92-6, 166 мг, 1,09 ммоль) в толуоле (4,0 мл) и ДМФ (0,01 мл) добавляли оксалилхлорид (CAS: 79-37-8, 109 мкл, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Легколетучие продукты удаляли в вакууме и остаток растворяли в ДХМ (4 мл). В реакционную смесь добавляли метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (получение № 1, 200 мг, 0,84 ммоль) и DIPEA (CAS: 7087-68-5, 190 мкл, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли ДХМ и органическую фазу промывали 0,1н водным раствором HCl. Органическую фазу пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (6,0 мл) и метаноле (2,0 мл) и добавляли водн. LiOH (CAS: 1310-66-3, 2М, 1,68 мл, 3,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение ночи. Добавляли дополнительную аликвоту водн. LiOH (2М, 0,84 мл, 1,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение еще 7 часов. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и подкисляли с помощью 1н водного раствора HCl. Осадок фильтровали и собранное твердое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (таблица 2, способ 1) с получением 2-[(5-метоксипиридин-2-карбонил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (35 мг, выход 12%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,11 (с, 1H), 12,91 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,9, 8,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,77 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,43 (с, 2H), 1,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,32 мин; MS m/z: 361 [M+H]⁺.

Пример № 12. 2-Бензамидо-5,5-диметил-6,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 26)



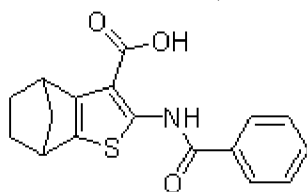
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 45%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,33 (с, 1H), 12,51 (с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 2,67 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,58 (с, 2H), 1,54 (т, J=6,3 Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,46 мин; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

Пример № 13. 2-[(3,4-Диметоксибензоил)амино]-5,5-диметил-6,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 27)



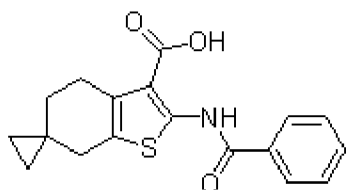
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 3,4-диметоксибензоилхлорида (CAS: 3535-37-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 46%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,36$ (с, 1H), 12,39 (с, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,65 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,54 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=5,25$ мин; MS m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 14. 2-Бензамидо-4,5,6,7-тетрагидро-4,7-метанобензо[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 28)



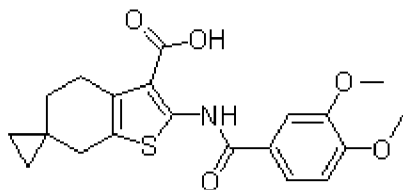
Раствор норкамфоры (CAS: 497-38-1, 1000 мг, 9,08 ммоль), этил цианоацетата (CAS: 105-56-6, 1,1 мл, 9,99 ммоль), морфолина (CAS: 110-91-8, 1,96 мл, 22,7 ммоль) и серы (CAS: 7704-34-9, 320 мг, 9,99 ммоль) в этаноле (14 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 48 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и EtOAc и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-40% EtOAc в изогексане) давала этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-4,7-метанобензо[b]тиофен-3-карбоксилат (150 мг, выход 7%). Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-4,7-метанобензо[b]тиофен-3-карбоксилата и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 20%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,26$ (с, 1H), 12,10 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,70-7,59 (м, 3H), 3,70 (с, 1H), 3,53 (с, 1H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,74 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,52 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 0,89-0,82 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=5,00$ мин; MS m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 15. 2-Бензамидоспиро[5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоновая кислота (соединение № 29)



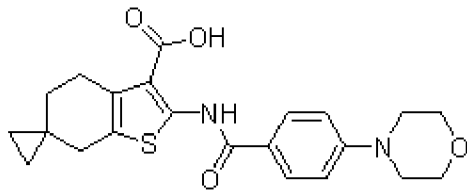
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-4,7-дигидро-5Н-спиро[бензо[б]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилата (получение № 4) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 26%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,05$ (с, 1Н), 10,77 (с, 1Н), 8,01-7,98 (м, 2Н), 7,63-7,51 (м, 3Н), 2,96 (т, $J=6,2$ Гц, 2Н), 2,58 (с, 2Н), 1,62 (т, $J=6,2$ Гц, 2Н), 0,47-0,45 (м, 4Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=5,24$ мин; MS m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 16. 2-[(3,4-Диметоксибензоил)амино]спиро[5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоновая кислота (соединение № 30)



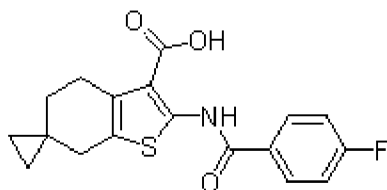
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-4,7-дигидро-5Н-спиро[бензо[б]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилата (получение № 4) и 3,4-диметоксибензоилхлорида (CAS: 3535-37-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 18%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,34$ (с, 1Н), 12,37 (с, 1Н), 7,51-7,45 (м, 2Н), 7,18 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 2,82 (т, $J=5,6$ Гц, 2Н), 2,53 (с, 2Н), 1,53 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 0,43-0,36 (м, 4Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=5,08$ мин; MS m/z : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 17. 2-[(4-Морфолинобензоил)амино]спиро[5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоновая кислота (соединение № 31)



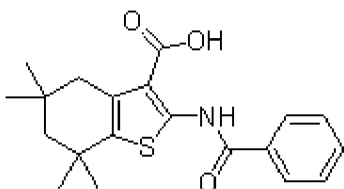
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием метил 2-(4-морфолинобензамидо)-4,7-дигидро-5Н-спиро[бензо[б]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилата (получение № 5) в качестве исходного продукта (бледно-желтое твердое вещество, выход 34%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,01$ (с, 1Н), 7,91 (д, $J=9,0$ Гц, 2Н), 6,94 (д, $J=9,0$ Гц, 2Н), 3,89-3,85 (м, 4Н), 3,32-3,28 (м, 4Н), 2,93 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 2,56 (с, 2Н), 1,61 (т, $J=6,3$ Гц, 2Н), 0,46-0,43 (м, 4Н), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,66$ мин; MS m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 18. 2-[(4-Фторбензоил)амино]спиро[5,7-дигидро-4H-бензотиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоновая кислота (соединение № 32)



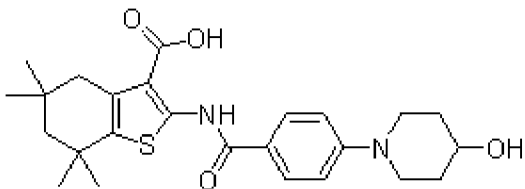
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[бензо[b]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилата (получение № 4) и 4-фторбензоилхлорида (CAS: 403-43-0) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 21%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,06$ (с, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,21 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,63 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 0,49-0,41 (м, 4H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,77$ мин; MS m/z : 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 19. 2-Бензамидо-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 33)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 56%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,37$ (с, 1H), 12,44 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,72-7,61 (м, 3H), 2,60 (с, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,33 (с, 6H), 1,00 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=5,88$ мин; MS m/z : 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

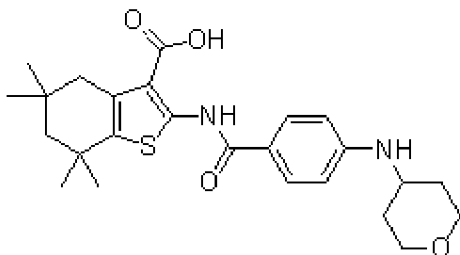
Пример № 20. 2-[[4-(4-Гидрокси-1-пиперидил)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 34)



Этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (получение № 7, 100 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорид пиперидин-4-ил ацетата (CAS: 81270-37-3, 63 мг, 0,32 ммоль), RuPhos Pd G2 (CAS: 1375325-68-0, 33 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (CAS: 534-17-8, 175 мг, 0,54 ммоль) суспендировали в диоксане (3,0 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи и давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ. Органическую фазу промывали водой

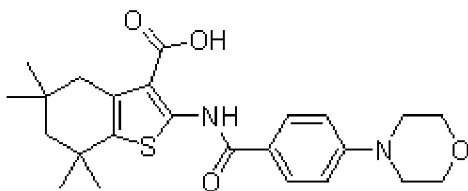
и пропускали через фазовый разделитель. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением этил 2-(4-(4-ацетоксипиперидин-1-ил)бензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде желтого масла (116 мг, выход колич.).

Этил 2-(4-(4-ацетоксипиперидин-1-ил)бензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (116 мг, 0,22 ммоль) растворяли в ТГФ (3,0 мл) и MeOH (3,0 мл). и добавляли водн. LiOH (CAS: 1310-66-3, 1M, 60 мг, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 35°C в течение ночи. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Легколетучие продукты удаляли в вакууме и остаток подкисляли с помощью 1н водного раствора HCl до pH ~3. Осадок фильтровали и твердое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (таблица 2, способ 2) с получением 2-[[4-(4-гидрокси-1-пиперидил)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (8 мг, выход 8%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=12,71 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,67 (с, 1H), 3,73-3,64 (м, 3H), 3,03 (т, J=11,0 Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,50 (с, 2H), 1,43-1,35 (м, 2H), 1,26 (с, 6H), 0,94 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,78 мин; MS m/z: 457 [M+H]⁺. **Пример № 21. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 35)**



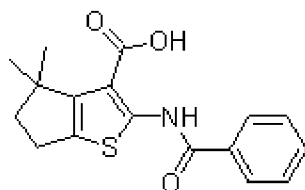
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 4-аминотetraгидропирана (CAS: 38041-19-9) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 29%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=12,47 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,57 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,96-3,90 (м, 2H), 3,62 (шир. с, 1H), 3,49 (т, J=11,0 Гц, 2H, частично скрыт пиком воды), 2,63 (с, 2H), 1,94 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,61 (с, 2H), 1,52-1,41 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,05 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,88 мин; MS m/z: 457 [M+H]⁺.

Пример № 22. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[(4-морфолинобензоил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 36)



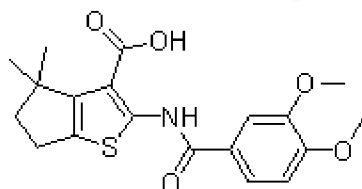
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и морфолина (CAS: 110-91-8) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 20%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,76$ (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,80 (дд, $J=4,1$, 4,1 Гц, 4H), 3,35-3,33 (м, 4H, частично скрыт пиком воды), 2,65 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,94$ мин; MS m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 23. 2-Бензамидо-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 37)



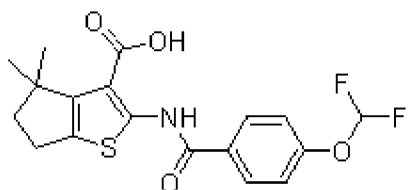
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 8) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 35%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,20$ (с, 1H), 8,02-7,98 (м, 2H), 7,60 (тт, $J=1,5$, 7,3 Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 2,85 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,29 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,74$ мин; MS m/z : 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 24. 2-[(3,4-Диметоксибензоил)амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 38)



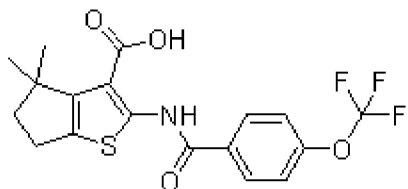
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 8) и 3,4-диметоксибензоилхлорида (CAS: 3535-37-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 69%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,16$ (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 6,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,88-2,83 (м, 2H), 2,31-2,26 (м, 2H), 1,42 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,66$ мин; MS m/z : 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 25. 2-[[4-(Дифторметокси)бензоил]амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 39)



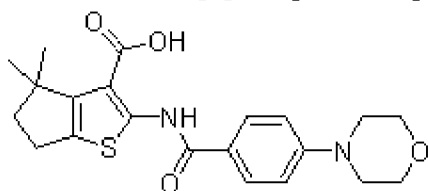
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 8) и 4-(дифторметокси)бензоилхлорида (CAS: 57320-63-5) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 35%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,95$ (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,59-7,21 (м, 4H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,19 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,87$ мин; MS m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 26. 4,4-Диметил-2-[[4-(трифторметокси)бензоил]амино]-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 40)



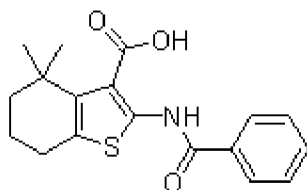
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 8) и 4-(трифторметокси)бензоилхлорида (CAS: 36823-88-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 29%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=14,00$ (с, 1H), 8,09-8,04 (м, 2H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 2,83-2,77 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 2H), 1,38 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,97$ мин; MS m/z : 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 27. 4,4-Диметил-2-[(4-морфолинобензоил)амино]-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 41)



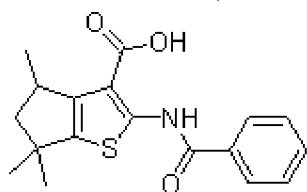
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 9) и морфолина (CAS: 110-91-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 19%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,45$ (с, 1H), 12,38 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 4H), 3,37-3,33 (м, 4H, частично скрыт пиком воды), 2,84 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,25 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,40 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,81$ мин; MS m/z : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 28. 2-Бензамидо-4,4-диметил-6,7-дигидро-5H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 42)



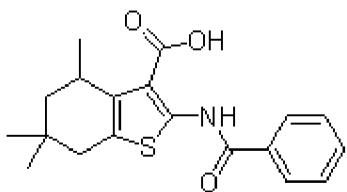
К перемешиваемому раствору 2,2-диметилциклогексанона (CAS: 1193-47-1, 0,33 мл, 2,38 ммоль), метил цианоацетата (CAS: 105-34-0, 210 мкл, 2,38 ммоль) и серы (CAS: 7704-34-9, 76 мг, 2,38 ммоль) в этаноле (3,5 мл) добавляли морфолин (CAS: 110-91-8, 210 мкл, 2,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 48 часов и при температуре 75°C в течение еще 24 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические фазы промывали 0,5н водным раствором HCl, пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-30% EtOAc в изогексане) давала этил 2-бензамидо-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде желтого масла (40 мг, выход 9%). Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 4%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,35 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,68-7,58 (м, 3H), 2,65 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,76 мин; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

Пример № 29. 2-Бензамидо-4,6,6-триметил-4,5-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 43)



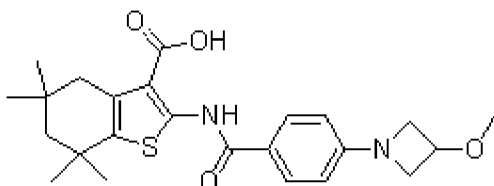
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 10) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 44%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,40 (шир. с, 1H), 12,32 (с, 1H), 7,97 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,77-7,66 (м, 3H), 3,38-3,30 (м, 1H, частично скрыт пиком воды), 2,55-2,47 (м, 1H, частично перекрыт пиком DMCO), 1,88 (дд, J=2,7, 12,8 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,35-1,30 (м, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,85 мин; MS m/z: 330 [M+H]⁺.

Пример № 30. 2-Бензамидо-4,6,6-триметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 44)



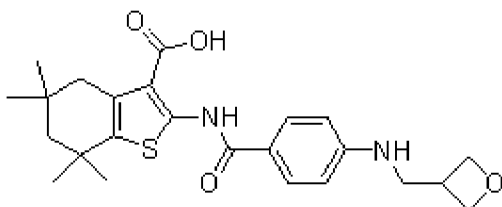
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием этил 2-амино-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 11) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 3%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,17 (шир. с, 2H), 7,92 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,69-7,56 (м, 3H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 3H), 1,75-1,71 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,88 (с, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,86 мин; MS m/z: 344 [M+H]⁺.

Пример № 31. 2-[[4-(3-Метоксиазетидин-1-ил)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 58)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 3-метоксиазетидина (CAS: 110925-17-2) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 21%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=12,65 (шир. с, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,59 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,79 (дд, J=3,7, 8,7 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=3,03 мин; MS m/z: 443 [M+H]⁺.

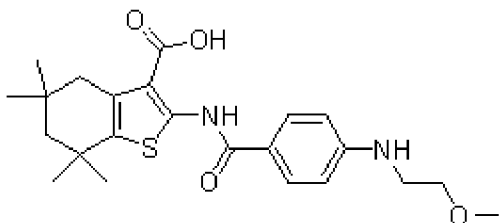
Пример № 32. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(оксетан-3-илметиламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 59)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 1-(3-аминоазетидин-1-ил)этан-1-она (CAS: 6246-05-5) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество,

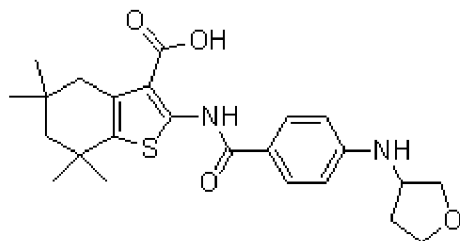
выход 6%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,24$ (шир. с, 1H), 12,33 (шир. с, 1H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,74 (дд, $J=8,7, 8,7$ Гц, 3H), 4,76-4,70 (м, 2H), 4,36 (дд, $J=5,8, 5,8$ Гц, 2H), 3,46 (дд, $J=6,2, 6,2$ Гц, 2H), 3,31-3,21 (м, 1H), 2,63 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,94$ мин; MS m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 33. 2-[[4-(2-Метоксиэтиламино)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 60)



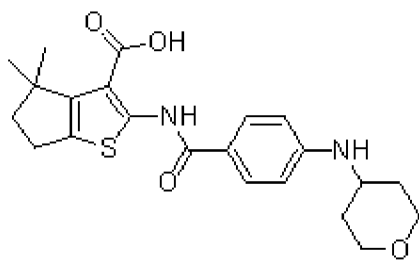
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 2-метоксиэтиламина (CAS: 109-85-3) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 23%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,19$ (шир. с, 1H), 12,28 (шир. с, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,74 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,62 (дд, $J=5,5, 5,5$ Гц, 1H), 3,52 (дд, $J=5,5, 5,5$ Гц, 2H), 3,30 (с, 5H), 2,59 (с, 2H), 1,56 (с, 2H), 1,32 (с, 6H), 1,00 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=3,88$ мин; MS m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 34. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидрофуран-3-иламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 61)



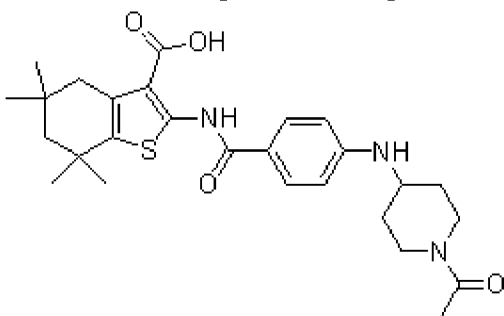
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 3-аминотетрагидрофурана (CAS: 88675-24-5) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 42%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,17$ (шир. с, 1H), 12,24 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,81 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,13-4,06 (м, 1H), 3,94-3,72 (м, 3H), 3,57 (дд, $J=3,5, 8,9$ Гц, 1H), 2,59 (с, 2H), 2,23 (ддд, $J=7,3, 12,6, 15,1$ Гц, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,56 (с, 2H), 1,32 (с, 6H), 1,00 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,89$ мин; MS m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 35. 4,4-Диметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]-5,6-дигидроциклопента[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 62)



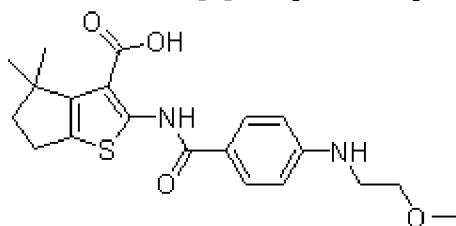
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4Н-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 9) и 4-аминотетрагидропирана (CAS: 38041-19-9) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 45%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,37 (шир. с, 1Н), 12,26 (шир. с, 1Н), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 6,79 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 6,59 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 3,93 (д, J=11,4 Гц, 2Н), 3,67-3,60 (м, 1Н), 3,50 (дд, J=11,0, 11,0 Гц, 2Н), 2,82 (дд, J=6,4, 6,4 Гц, 2Н), 2,24 (дд, J=6,7, 6,7 Гц, 2Н), 1,98-1,93 (м, 2Н), 1,50-1,45 (м, 2Н), 1,39 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,79 мин; MS *m/z*: 415 [M+H]⁺.

Пример № 36. 2-[[4-[(1-Ацетил-4-пиперидил)амино]бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 63)



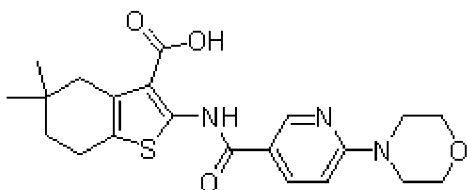
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 1-ацетилпиперидин-4-амина (CAS: 160357-94-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 6%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,29 (шир. с, 1Н), 12,47 (шир. с, 1Н), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,57 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,29 (д, J=12,6 Гц, 1Н), 3,85 (д, J=13,1 Гц, 1Н), 3,69-3,61 (м, 1Н), 3,24 (дд, J=11,2, 11,2 Гц, 1Н), 2,86 (дд, J=11,2, 11,2 Гц, 1Н), 2,64 (с, 2Н), 2,06 (с, 3Н), 1,99 (дд, J=14,5, 19,8 Гц, 2Н), 1,60 (с, 2Н), 1,44-1,21 (м, 8Н), 1,04 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=3,72 мин; MS *m/z*: 498 [M+H]⁺.

Пример № 37. 2-[[4-(2-Метоксиэтиламино)бензоил]амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 64)



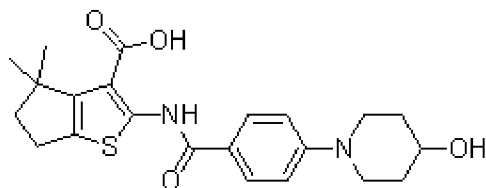
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 9) и 2-метоксиэтиламина (CAS: 109-85-3) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 41%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=12,08 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,67 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,65 (дд, J=5,1, 5,1 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,38 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,82 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 2H), 2,26 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H), два способных к обмену протона не наблюдались. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,77 мин; MS *m/z*: 389 [M+H]⁺.

Пример № 38. 5,5-Диметил-2-[(6-морфолинопиридин-3-карбонил)амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 65)



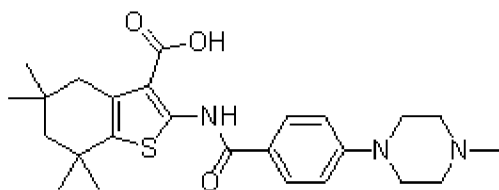
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 6-морфолиноникотиновой кислоты (CAS: 120800-52-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 13%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,32 (шир. с, 1H), 12,27 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 4H), 3,68 (с, 4H), 2,69 (с, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,73 мин; MS *m/z*: 416 [M+H]⁺.

Пример № 39. 2-[[4-(4-Гидрокси-1-пиперидил)бензоил]амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 78)



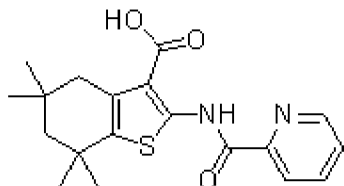
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 9) и гидрохлорида 4-ацетокси-пиперидина (CAS: 94886-04-1) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 20%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,32 (шир. с, 1H), 12,37 (шир. с, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,61 (с, 1H), 3,67-3,57 (м, 3H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,67 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,34-1,29 (м, 2H), 1,24 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,78 мин; MS *m/z*: 415 [M+H]⁺.

Пример № 40. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 80)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 1-метилпиперазина (CAS: 109-01-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 29%). ^1H ЯМР (Pyg-d_5 , 400 МГц): $\delta=13,21$ (с, 1H), 8,24 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,26-3,21 (м, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,38-2,33 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,52 (с, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,05 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,95$ мин, MS m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

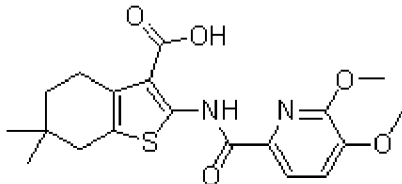
Пример № 41. 5,5,7,7-Тетраметил-2-(пиридин-2-карбониламино)-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 90)



К перемешиваемому раствору этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6, 147 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли 2-пиколиновую кислоту (CAS: 98-98-6, 81 мг, 0,66 ммоль), 2-хлор-1-метилпиперидиний йодид (CAS: 14338-32-0, 281 мг, 1,10 ммоль) и триэтиламин (CAS: 121-44-8, 0,17 мл, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 24 часов. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO_3 и две фазы разделяли. Водную фазу затем экстрагировали ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% EtOAc в изогексане) давала этил 5,5,7,7-тетраметил-2-(пиколинамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (121 мг, выход 59%). К раствору этил 5,5,7,7-тетраметил-2-(пиколинамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (121 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и MeOH (2,5 мл) добавляли водн. LiOH (CAS: 1310-66-3, 1M, 1,57 мл, 1,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 20 часов и затем при температуре 40°C в течение еще 72 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и подкисляли с помощью 1н водного раствора HCl . Реакционную смесь экстрагировали ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (таблица 2, способ 1) с получением 5,5,7,7-тетраметил-2-(пиридин-2-карбониламино)-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (35 мг,

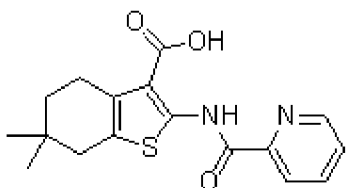
выход 31%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,21$ (шир. с, 2H), 8,81 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,17 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 2,66 (с, 2H), 1,62 (с, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,05 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,91$ мин, MS m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 42. 2-[(5,6-Диметоксипиридин-2-карбонил)амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 94)



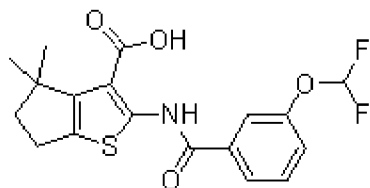
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 5,6-диметоксипириколиновой кислоты (CAS: 324028-89-9) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 21%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,69$ (шир. с, 1H), 8,30 (шир. с, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,85-2,78 (м, 2H), 2,42 (с, 2H), 1,49 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ D) $R_t=5,33$ мин, MS m/z : 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 43. 6,6-Диметил-2-(пиридин-2-карбониламино)-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 96)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 2-пириколиновой кислоты (CAS: 98-98-6) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 41%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,05$ (шир. с, 2H), 8,77-8,74 (м, 1H), 8,20-8,17 (м, 1H), 8,10 (ддд, $J=7,7, 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,72 (ддд, $J=1,2, 4,8, 7,5$ Гц, 1H), 2,77 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,45 (с, 2H), 1,51 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ D) $R_t=5,22$ мин, MS m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

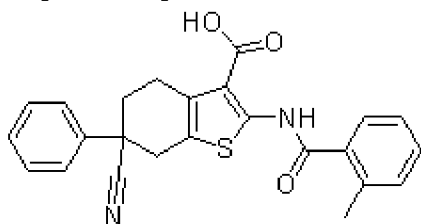
Пример № 44. 2-[[3-(Дифторметокси)бензоил]амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 98)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-

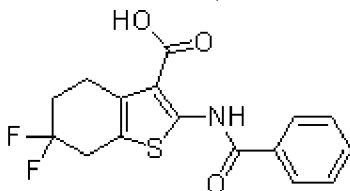
циклопента[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 8) и 3-(дифторметокси)бензойной кислоты (CAS: 4837-19-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 11%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,23 (шир. с, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,48 (дд, J=2,2, 8,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=73,6 Гц, 1H), 7,14 (шир. с, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,20 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,78 мин, MS *m/z*: 380 [M-H]⁻.

Пример № 45. 6-Циано-2-[(2-метилбензоил)амино]-6-фенил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 105)



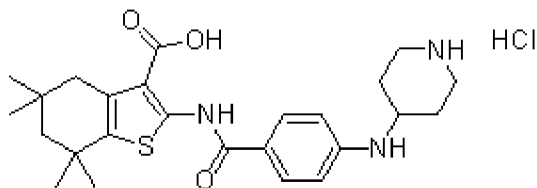
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6-циано-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (который в свою очередь был получен в соответствии с получением № 1, с использованием 4-циано-4-фенилциклогексанона (CAS: 25115-74-6) в качестве исходного вещества) и *o*-толуоил хлорида (CAS: 933-88-0) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 22%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,48 (шир. с, 1H), 11,92 (шир. с, 1H), 7,66-7,60 (м, 3H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,42-7,36 (м, 3H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 1H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=5,16 мин, MS *m/z*: 417 [M+H]⁺.

Пример № 46. 2-Бензамидо-6,6-дифтор-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 117)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 1, с использованием метил 2-амино-6,6-дифтор-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (который в свою очередь был получен в соответствии с получением № 1, с использованием 4,4-дифторциклогексанона (CAS: 22515-18-0) в качестве исходного вещества) и бензоилхлорида (CAS: 98-88-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 19%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,55 (шир. с, 1H), 12,44 (шир. с, 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,72-7,61 (м, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H, частично скрыт пиком воды), 3,01 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,30-2,17 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, способ А) R_t=4,67 мин, MS *m/z*: 338 [M+H]⁺.

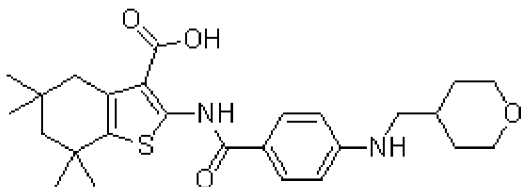
Пример № 47. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота, гидрохлоридная соль (соединение № 131)



Этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (получение № 7, 250 мг, 0,54 ммоль), 4-амино-1-Вос-пиперидин (CAS: 87120-72-7, 162 мг, 0,81 ммоль), RuPhos Pd G2 (CAS: 1375325-68-0, 84 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (CAS: 534-17-8, 263 мг, 0,81 ммоль) суспендировали в диоксане (5,0 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение ночи и давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ. Смесь фильтровали через слой из целита® и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-30% EtOAc в изогексане) давала трет-бутил 4-((4-((3-(этоксикарбонил)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)карбамоил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (193 мг, выход 61%), который растворяли в ТГФ (2,5 мл) и MeOH (2,5 мл). К раствору добавляли водн. LiOH (CAS: 1310-66-3, 1M, 69 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 45°C в течение ночи. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и 1н водным раствором HCl. Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Растирание в MeOH давало 2-(4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)бензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновую кислоту в виде твердого вещества желтого цвета (149 мг, выход 81%). Остаток растворяли в ДХМ (0,3 мл) и MeOH (0,9 мл) и затем добавляли 4н раствор HCl в диоксане (CAS: 7647-01-0, 0,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (таблица 2, способ 1). Остаток (50 мг, 0,11 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и ДХМ (0,2 мл) и затем добавляли 4н раствор HCl в диоксане (CAS: 7647-01-0, 0,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении и соединение растирали в MeOH с получением гидрохлоридной соли 5,5,7,7-тетраметил-2-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества не совсем белого цвета (50 мг, выход 18%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,19 (шир. с, 1H), 12,24 (с, 1H), 8,74 (шир. с, 1H), 8,66 (шир. с, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 2H, частично скрыт

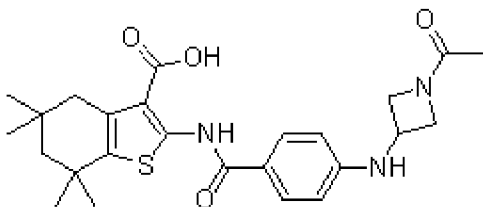
водным пиком), 3,05-3,04 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,10 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,67-1,56 (м, 4H), 1,33 (с, 6H), 1,02 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,07$ мин; MS m/z : 456 [M+H]⁺.

Пример № 48. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 132)



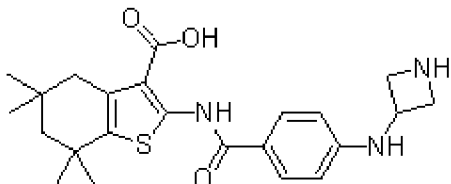
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и тетрагидропиран-4-илметанамина (CAS: 130290-79-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 10%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,39 (шир. с, 1H), 12,65 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,68 (дд, J=4,9, 4,9 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=2,5, 11,1 Гц, 2H), 3,34-3,28 (м, 2H, частично скрыт пиком воды), 3,05 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 2H), 2,65 (с, 2H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,71 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,33-1,21 (м, 2H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,02$ мин; MS m/z : 471 [M+H]⁺.

Пример № 49. 2-[[4-[(1-Ацетилазетидин-3-ил)амино]бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 133)



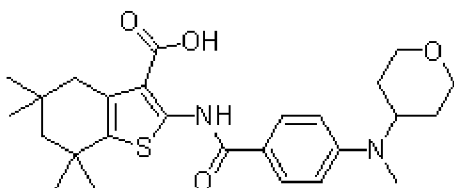
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 1-(3-аминоазетидин-1-ил)этан-1-она (CAS: 1137870-15-5) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 7%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,36 (шир. с, 1H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,52 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 4,33-4,21 (м, 2H), 3,93 (дд, J=4,4, 8,5 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=4,3, 9,1 Гц, 1H), 2,69 (с, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,59 (с, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,62$ мин; MS m/z : 470 [M+H]⁺.

Пример № 50. 2-Бензамидо-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 134)



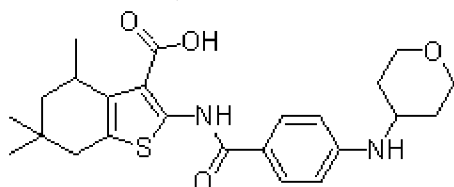
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 1-(3-аминоазетидин-1-ил)этан-1-она (CAS: 1137870-15-5) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 8%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=14,57 (шир. с, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,42 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,59 (дд, J=6,2, 6,2 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 4,01-3,92 (м, 2H), 2,76 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,02 (с, 6H), два способных к обмену протона не наблюдались. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,03 мин; MS *m/z*: 428 [M+H]⁺.

Пример № 51. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-[метил(тетрагидропиран-4-ил)амино]бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 135)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и *N*-метил-4-аминотетрагидропирана (CAS: 220641-87-2) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 16%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,17 (шир. с, 1H), 12,31 (с, 1H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,08 (ддд, J=3,9, 7,7, 15,4 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=4,1, 11,0 Гц, 2H), 3,50 (дд, J=10,2, 11,5 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,59 (с, 2H), 1,87-1,74 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=3,08 мин; MS *m/z*: 471 [M+H]⁺.

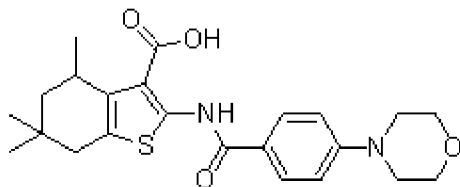
Пример № 52. 4,6,6-Триметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 136)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 12) и 4-аминотетрагидропирана (CAS: 38041-19-9) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 40%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,53 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=3,4, 7,5 Гц, 2H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,49 (дд, J=10,7, 10,7 Гц, 2H, частично скрыт пиком воды), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,37 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,93 (д, J=12,1

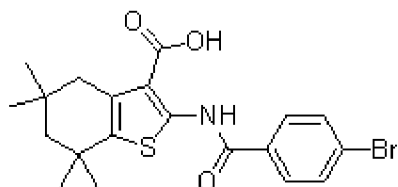
Гц, 2H), 1,81-1,73 (м, 1H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,25 (д, $J=6,6$ Гц, 4H), 1,22-1,14 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), два способных к обмену протона не наблюдались. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,93$ мин; MS m/z : 443 $[M+H]^+$.

Пример № 53. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(4-пиперидиламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 137)



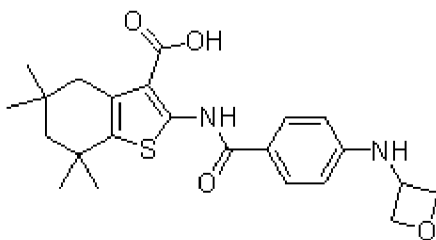
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 12) и морфолина (CAS: 110-91-8) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 46%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,39$ (с, 1H), 12,14 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,84-3,76 (м, 4H), 3,37-3,32 (м, 4H, частично скрыт пиком воды), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,52-2,49 (м, 1H, частично перекрыт пиком ДМСО), 2,39 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,26-1,21 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 0,92 (с, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,85$ мин; MS m/z : 429 $[M+H]^+$.

Пример № 54. 2-[[4-(4-Бромбензоил)амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 138)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) в виде исходного продукта (белое твердое вещество, выход 47%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,35$ (шир. с, 1H), 12,43 (шир. с, 1H), 7,85 (д, $J=2,8$ Гц, 4H), 2,60 (с, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,33 (с, 6H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,06$ мин; MS m/z : 436 $[M+H]^+$.

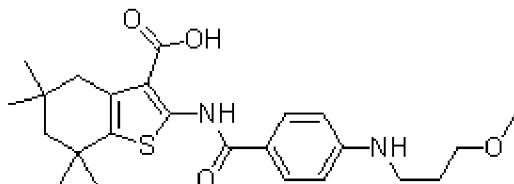
Пример № 55. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(оксетан-3-иламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 139)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-

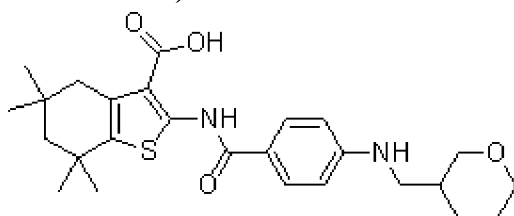
тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 3-аминооксетана (CAS: 21635-88-1) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 32%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,43$ (шир. с, 1H), 7,72 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,92 (дд, $J=6,4$, 6,4 Гц, 2H), 4,69 (дд, $J=6,3$, 12,6 Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=6,1$, 6,1 Гц, 2H), 2,64 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,98$ мин; MS m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 56. 2-[[4-(3-Метоксипропиламино)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 140)



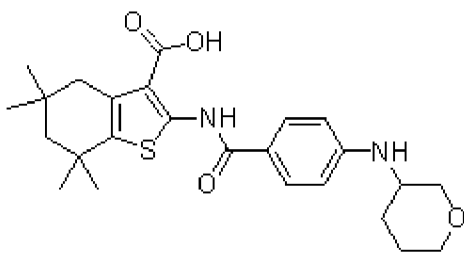
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 3-метоксипропиламина (CAS: 5332-73-0) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 15%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,34$ (шир. с, 1H), 7,71 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,35 (шир. с, 1H), 6,70 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,54 (шир. с, 1H), 3,44 (м, 2H, частично скрыт водным пиком), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,87-1,78 (м, 2H), 1,59 (с, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,06$ мин; MS m/z : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 57. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидропиран-3-илметиламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 141)



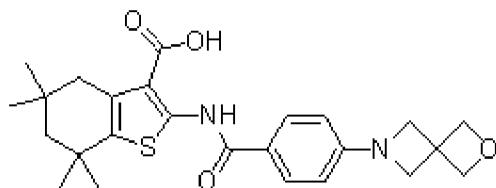
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и тетрагидропиран-3-илметанамина (CAS: 7179-99-9) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 20%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,30$ (шир. с, 1H), 12,37 (шир. с, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,67 (дд, $J=5,3$, 5,3 Гц, 1H), 3,90 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,37 (м, 2H, частично скрыт водным пиком), 3,25-3,16 (м, 1H), 3,03 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,89 (дд, $J=11,5$, 11,5 Гц, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,35 (с, 6H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,96$ мин; MS m/z : 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 58. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидропиран-3-иламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 142)



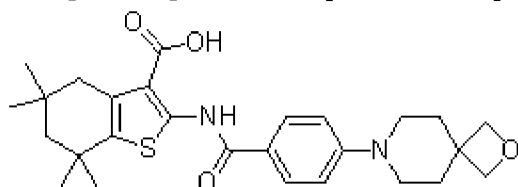
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и тетрагидро-2Н-пиран-3-амина гидрохлорида (CAS: 120811-32-7) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 18%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,30$ (шир. с, 1Н), 12,37 (шир. с, 1Н), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,67 (дд, $J=5,3, 5,3$ Гц, 1Н), 3,90 (д, $J=10,1$ Гц, 1Н), 3,81-3,74 (м, 1Н), 3,59-3,41 (м, 2Н, частично скрыт водным пиком), 3,25-3,16 (м, 1Н), 2,63 (с, 2Н), 2,06-1,99 (м, 1Н), 1,79-1,49 (м, 5Н), 1,35 (с, 6Н), 1,04 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,06$ мин; MS m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 59. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 143)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана (CAS: 174-78-7) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 41%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,26$ (шир. с, 1Н), 12,31 (с, 1Н), 7,76 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 6,59 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 4,78 (с, 4Н), 4,17 (с, 4Н), 2,63 (с, 2Н), 1,60 (с, 2Н), 1,35 (с, 6Н), 1,04 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,91$ мин; MS m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

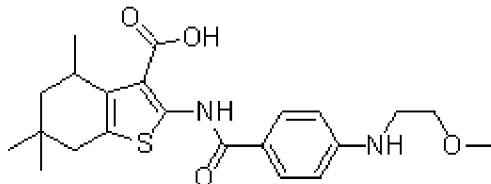
Пример № 60. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 144)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонана (CAS: 241820-91-7) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество,

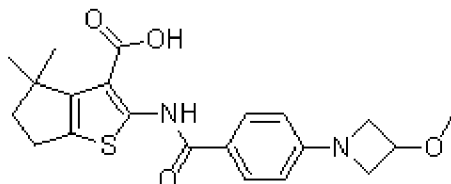
выход 53%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,27$ (шир. с, 1H), 12,35 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,40 (с, 4H), 3,36 (м, 4H, частично скрыт водным пиком), 2,63 (с, 2H), 1,90 (дд, $J=5,3$, 5,3 Гц, 4H), 1,60 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,07$ мин; MS m/z : 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 81. 2-[[4-(2-Метоксиэтиламино)бензоил]амино]-4,6,6-триметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 145)



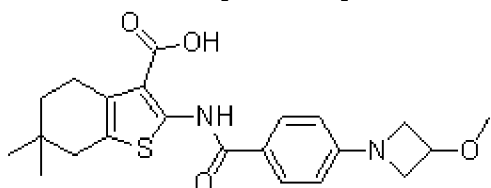
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 12) и 2-метоксиэтиламина (CAS 109-85-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 47%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,34$ (шир. с, 1H), 12,10 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,77 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,66 (дд, $J=5,4$, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 2H), 3,41-3,35 (м, 5H, частично скрыт пиком воды), 3,15 (м, 1H), 2,50 (д, $J=16,7$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 1,78 (дд, $J=6,9$, 13,0 Гц, 1H), 1,28-1,21 (м, 4H), 1,10 (с, 3H), 0,92 (с, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,80$ мин; MS m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 62. 2-[[4-(3-Метоксиазетидин-1-ил)бензоил]амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 146)



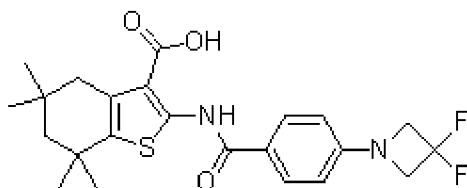
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 9) и гидрохлорида 3-метоксиазетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 63%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,42$ (шир. с, 1H), 12,34 (шир. с, 1H), 7,78 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,60 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,25-4,18 (м, 2H), 3,81 (дд, $J=3,8$, 8,6 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,83 (дд, $J=7,1$, 7,1 Гц, 2H), 2,24 (дд, $J=7,1$, 7,1 Гц, 2H), 1,39 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,94$ мин; MS m/z : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 63. 2-[[4-(3-Метоксиазетидин-1-ил)бензоил]амино]-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 147)



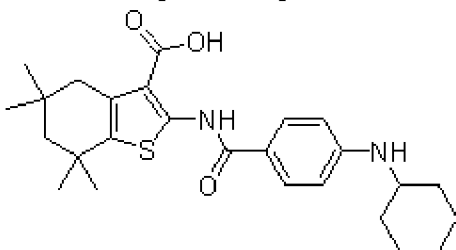
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 13) и гидрохлорида 3-метоксиазетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 73%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=7,78 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,24-4,17 (м, 2H), 3,80 (дд, J=3,8, 8,6 Гц, 2H), 3,31 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,46 (с, 2H), 1,54 (дд, J=6,2, 6,2 Гц, 2H), 1,02 (с, 6H), два способных к обмену протона не наблюдались. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,97 мин; MS m/z: 415 [M+H]⁺.

Пример № 64. 2-[[4-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 148)



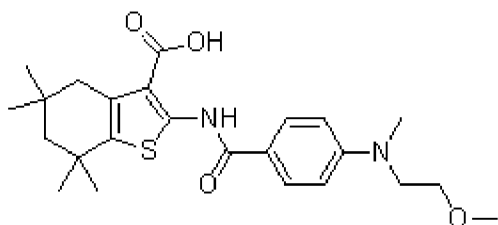
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и гидрохлорида 3,3-дифторазетидина (CAS: 288315-03-7) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 39%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=7,83 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,76 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,47 (дд, J=12,3, 12,3 Гц, 4H), 2,63 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,05 (с, 6H), два способных к обмену протона не наблюдались. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=4,01 мин; MS m/z: 449 [M+H]⁺.

Пример № 65. 2-[[4-(Циклогексиламино)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 149)



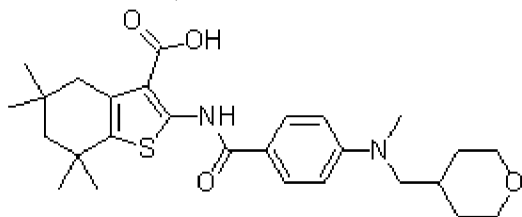
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и циклогексиламина (CAS: 108-91-8) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 11%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,16 (шир. с, 1H), 12,22 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,50-6,49 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H, частично скрыт пиком воды), 2,62 (с, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,46-1,38 (м, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,30-1,19 (м, 4H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=3,27 мин; MS m/z: 455 [M+H]⁺.

Пример № 66. 2-[[4-[2-Метоксиэтил(метил)амино]бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 150)



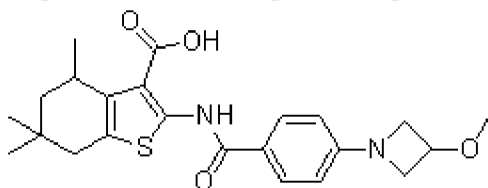
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и (2-метоксиэтил)метиламина (CAS: 38256-93-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 44%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,19 (шир. с, 1H), 12,24 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=5,3, 5,3 Гц, 2H), 3,51 (дд, J=5,3, 5,3 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,58 (с, 2H), 1,55 (с, 2H), 1,31 (с, 6H), 0,99 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=3,11 мин; MS *m/z*: 445 [M+H]⁺.

Пример № 67. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-[метил(тетрагидропиран-4-илметил)амино]бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 152)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и метил-(тетрагидропиран-4-илметил)амин (CAS: 439081-52-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 3%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,20 (шир. с, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,38 (м, 2H, частично скрыт водным пиком), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,63 (с, 2H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 4H), 1,35 (с, 8H), 1,05 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=3,15 мин; MS *m/z*: 485 [M+H]⁺.

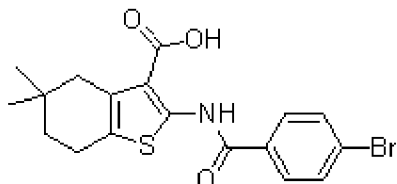
Пример № 68. 2-[[4-(3-Метоксиазетидин-1-ил)бензоил]амино]-4,6,6-триметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 153)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 12) и гидрохлорида 3-

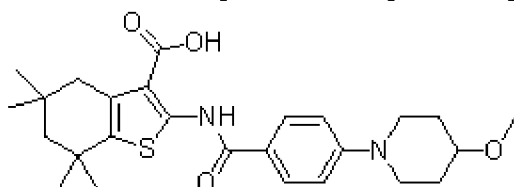
метоксиазетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,09$ (шир. с, 1H), 7,79 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,25-7,25 (м, 1H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,19 (дд, $J=7,3, 7,3$ Гц, 2H), 3,79 (дд, $J=3,8, 8,6$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,50 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 4H), 1,10 (с, 3H), 0,92 (с, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,04$ мин; MS m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 69. 2-[(4-Бромбензоил)амино]-5,5-диметил-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 154)



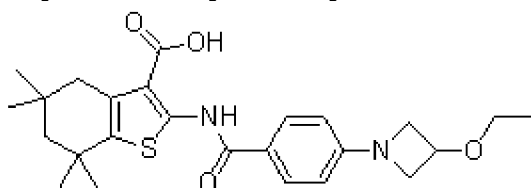
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) в виде исходного продукта (не совсем белое твердое вещество, выход 37%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,36$ (шир. с, 1H), 12,42 (шир. с, 1H), 7,85 (с, 4H), 2,67 (дд, $J=6,1, 6,1$ Гц, 2H), 2,58 (с, 2H), 1,55 (дд, $J=6,3, 6,3$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,07$ мин; MS m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 70. 2-[[4-(4-Метокси-1-пиперидил)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 155)



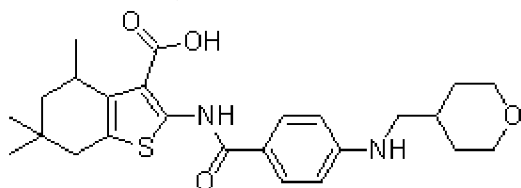
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 4-метоксипиперидина (CAS: 4045-24-3) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 68%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,27$ (шир. с, 1H), 12,32 (шир. с, 1H), 7,77 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,12$ мин; MS m/z : 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 71. 2-[[4-(3-Этоксизетидин-1-ил)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 156)



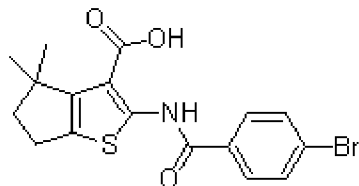
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и гидрохлорида 3-этоксиязетидина (CAS: 88536-21-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 53%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,27$ (шир. с, 1H), 12,31 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,59 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 2H), 3,79 (дд, $J=3,9$, 8,5 Гц, 2H), 3,51 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,20 (дд, $J=6,9$, 6,9 Гц, 3H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,15$ мин; MS m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 72. 4,6,6-Триметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 157)



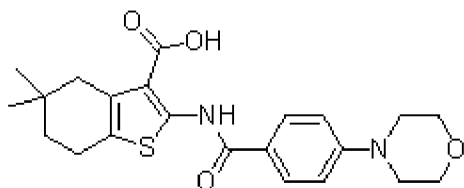
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 12) и тетрагидропиран-4-илметанамина (CAS: 130290-79-8) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 20%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,22$ (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,75 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,72-6,69 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 2H), 3,32 (т, $J=11,7$ Гц, 2H, частично скрыт пиком воды), 3,18-3,13 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 2H), 2,50 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 1,89-1,70 (м, 4H), 1,31-1,21 (м, 6H), 1,10 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,15$ мин; MS m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 73. 2-[(4-Бромбензоил)амино]-4,4-диметил-5,6-дигидроциклопента[b]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 158)



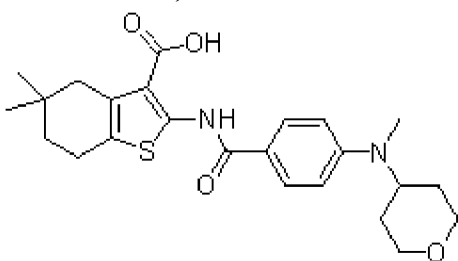
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 9) в виде исходного продукта (не совсем белое твердое вещество, выход 35%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,08$ (с, 1H), 7,89 (с, 4H), 2,85 (дд, $J=6,9$, 6,9 Гц, 2H), 2,24 (дд, $J=7,1$, 7,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,01$ мин; MS m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 74. 5,5-Диметил-2-[(4-морфолинобензоил)амино]-6,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 159)



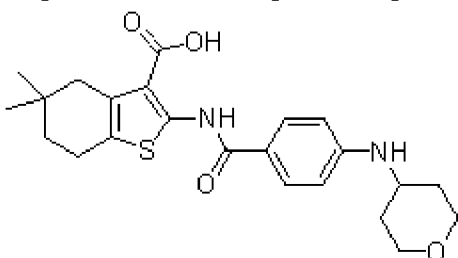
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) и морфолина (CAS: 110-91-8) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 50%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,28 (шир. с, 1H), 12,37 (с, 1H), 7,81 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,82-3,78 (м, 4H), 3,40-3,33 (м, 4H, частично скрыт пиком воды), 2,69 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,58 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,02 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,95 мин; MS *m/z*: 415 [M+H]⁺.

Пример № 75. 5,5-Диметил-2-[[4-[метил(тетрагидропиран-4-ил)амино]бензоил]амино]-6,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 160)



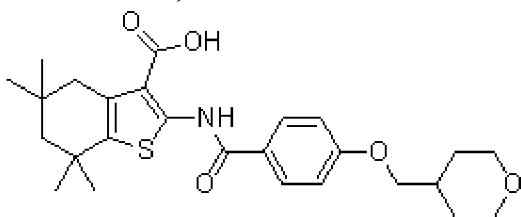
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) и *N*-метилтетрагидропиран-4-амина (CAS: 220641-87-2) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 31%). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,24 (шир. с, 1H), 12,30 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,99 (дд, J=3,6, 10,9 Гц, 2H), 3,55 (т, J=11,4 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,69 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,85 (дкв, J=4,2, 11,8 Гц, 2H), 1,65 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,58 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,02 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=3,00 мин; MS *m/z*: 443 [M+H]⁺.

Пример № 76. 5,5-Диметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]-6,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 161)



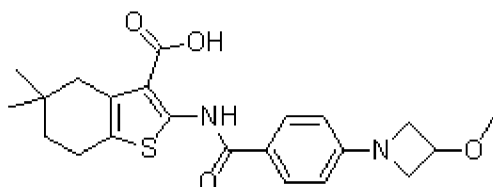
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) и 4-аминотetraгидропирана (CAS: 38041-19-9) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 25%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,19 (шир. с, 1H), 12,26 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,58 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,94 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,49 (т, J=10,8 Гц, 2H), 2,68 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,95 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,58 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,52-1,41 (м, 2H), 1,02 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t =2,94 мин; MS m/z : 429 [M+H] $^+$.

Пример № 77. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 162)



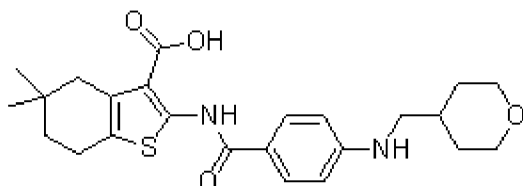
К перемешиваемому раствору этил 2-(4-гидроксibenзамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 15, 200 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при температуре 0°C добавляли 4-(гидроксиметил)тетрагидропиран (CAS: 14774-37-9, 58 мг, 0,50 ммоль) и трифенилфосфин (CAS: 603-35-0, 157 мг, 0,60 ммоль). Затем добавляли диизопропил азодикарбоксилат (CAS: 2446-83-5, 120 мкл, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 минут и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ и объединенные органические фазы пропускали через фазовый разделитель. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в EtOAc и твердое вещество сушили в вакууме с получением этил 5,5,7,7-тетраметил-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (183 мг, выход 73%). Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием этил 5,5,7,7-тетраметил-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде исходного продукта (белое твердое вещество, выход 73%). ^1H ЯМР (Pyrid- d_5 , 400 МГц): δ =13,25 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,96 (дд, J=3,0, 11,2 Гц, 2H), 3,74 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,32 (т, J=11,4 Гц, 2H), 3,02 (с, 2H), 1,92 (шир. с, 1H), 1,60 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,44-1,33 (м, 8H), 1,04 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t =4,11 мин; MS m/z : 472 [M+H] $^+$.

Пример № 78. 2-[[4-(3-Метоксиазетидин-1-ил)бензоил]амино]-5,5-диметил-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 163)



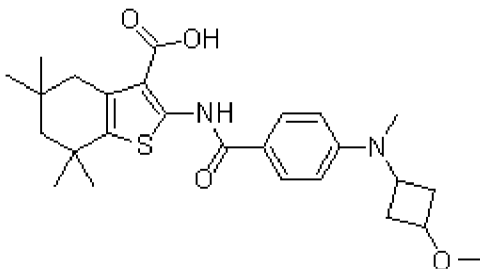
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) и гидрохлорида 3-метоксиазетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 59%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,25 (шир. с, 1H), 12,32 (с, 1H), 7,77 (д, J =8,4 Гц, 2H), 6,60 (д, J =8,7 Гц, 2H), 4,44-4,39 (м, 1H), 4,21 (т, J =7,3 Гц, 2H), 3,81 (дд, J =3,8, 8,7 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,68 (т, J =5,5 Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,58 (т, J =6,1 Гц, 2H), 1,02 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t =2,96 мин; MS m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 79. 5,5-Диметил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 164)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) и тетрагидропиран-4-илметанамина (CAS: 130290-79-8) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 39%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,19 (шир. с, 1H), 12,25 (с, 1H), 7,69 (д, J =8,0 Гц, 2H), 6,78-6,71 (м, 3H), 3,91 (дд, J =2,9, 11,2 Гц, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H, частично скрыт пиком воды), 3,06 (т, J =5,8 Гц, 2H), 2,68 (т, J =5,4 Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,86 (шир. с, 1H), 1,73 (д, J =12,8 Гц, 2H), 1,57 (т, J =5,9 Гц, 2H), 1,27 (ддт, J =3,9, 12,0, 12,1 Гц, 2H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t =2,89 мин; MS m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

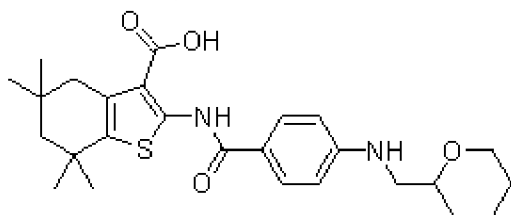
Пример № 80. 2-[[4-[(3-Метоксициклобутил)-метил-амино]бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 165)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и 3-метокси-*N*-

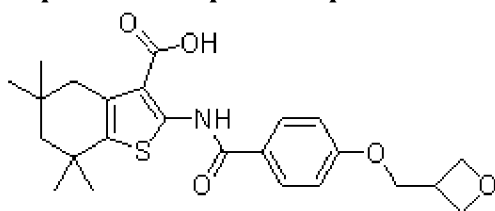
метилциклобутан-1-амин (CAS: 1520446-07-4) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 25%, выделенное в виде смеси изомеров при соотношении 2:1). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,25$ (шир. с, 1H), 12,31 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,96-6,89 (м, 2H), 4,51-4,43 (м, 0,3H, второстепенный изомер), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,69 (тт, $J=6,9$, 6,7 Гц, 0,7H, основной изомер), 3,24 (с, 1H), 3,22 (с, 2H), 2,99 (с, 1H), 2,97 (с, 2H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,42-2,35 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,61 (с, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,16$ мин; MS m/z : 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 81. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(тетрагидропиран-2-илметиламино)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 166)



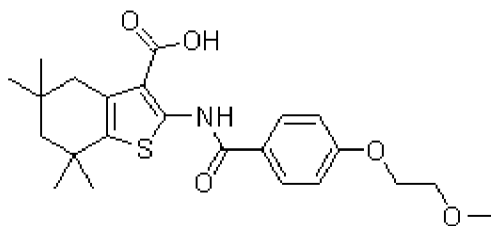
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и тетрагидропиран-2-илметиламина (CAS: 6628-83-7) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 55%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,10$ (шир. с, 1H), 12,24 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,78 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,66 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 3H), 2,63 (с, 2H), 1,83 (с, 1H), 1,71 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,60 (с, 2H), 1,56-1,46 (м, 3H), 1,37-1,24 (м, 7H), 1,04 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,16$ мин; MS m/z : 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 82. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[[4-(оксетан-3-илметокси)бензоил]амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 167)



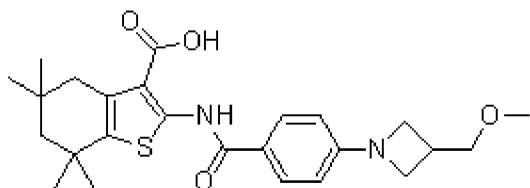
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 77, с использованием этил 2-(4-гидроксibenзамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 15) и оксетан-3-метанола (CAS: 6246-06-6) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 57%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,35$ (шир. с, 1H), 12,42 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,78 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,49 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,37 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 1,62 (с, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,06 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,09$ мин; MS m/z : 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 83. 2-[[4-(2-Метоксиэтокси)бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 168)



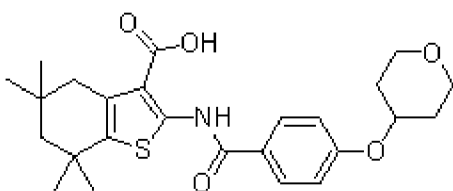
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 77, с использованием этил 2-(4-гидроксibenзамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 15) и 2-метоксиэтанола (CAS: 109-86-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 58%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,10$ (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,68 (с, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,05 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,15$ мин; MS m/z : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 84. 2-[[4-[3-(Метоксиметил)азетидин-1-ил]бензоил]амино]-5,5,7,7-тетраметил-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 169)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 7) и гидрохлорида 3-(метоксиметил)азетидина (CAS: 942400-33-1) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 59%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,45$ (с, 1H), 12,53 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,24 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,92 (дд, $J=5,6, 7,6$ Гц, 2H), 3,78 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,82 (с, 2H), 1,79 (с, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,23 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,14$ мин; MS m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

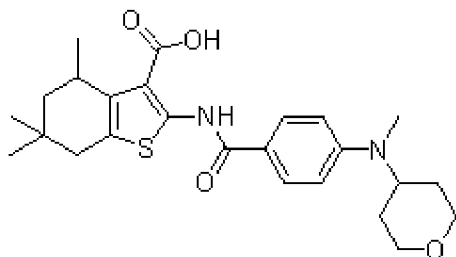
Пример № 85. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[(4-тетрагидропиран-4-илоксибензоил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 170)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 77, с использованием этил 2-(4-гидроксibenзамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 15) и тетрагидропиран-4-ола

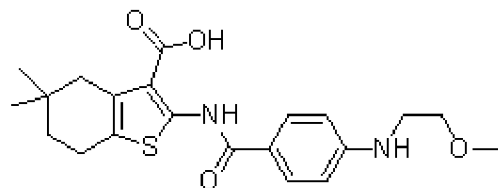
(CAS: 2081-44-9) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 37%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,00$ (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,77-4,69 (м, 1H), 3,87 (td, $J=4,4, 11,4$ Гц, 2H), 3,52 (ддд, $J=2,4, 9,5, 11,7$ Гц, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,06-2,00 (м, 2H), 1,63 (тдд, $J=4,6, 13,1, 13,1$ Гц, 4H), 1,33 (с, 6H), 1,01 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=3,14$ мин; MS m/z : 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 86. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[(4-тетрагидропиран-4-илоксибензоил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 171)



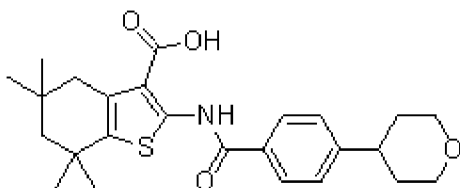
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 12) и *N*-метилтетрагидропиран-4-амина (CAS: 220641-87-2) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 22%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,40$ (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,99 (дд, $J=3,3, 10,9$ Гц, 2H), 3,54 (т, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,50 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 1,90-1,74 (м, 3H), 1,64 (д, $J=11,5$ Гц, 2H), 1,29-1,22 (м, 4H), 1,10 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,96$ мин; MS m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 87. 2-[[4-(2-Метоксиэтиламино)бензоил]амино]-5,5-диметил-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 173)



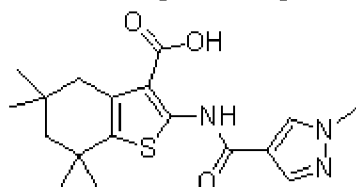
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 14) и 2-метоксиэтанамина (CAS: 109-85-3) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 29%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,19$ (шир. с, 1H), 12,23 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,78 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,67 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,56 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,36-3,30 (м, 2H, частично скрыт пиком воды), 2,68 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,57 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,73$ мин; MS m/z : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 88. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[(4-тетрагидропиран-4-илбензоил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 174)



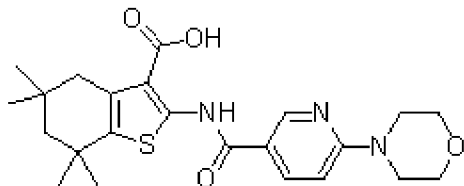
В реакционный сосуд помещали этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (получение № 7, 247 мг, 0,53 ммоль), тетрагидропиран-4-енил пинаколборан (CAS: 287944-16-5, 167 мг, 0,80 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (CAS: 14221-01-3, 123 мг, 0,11 ммоль), Cs₂CO₃ (CAS: 534-17-8, 260 мг, 0,80 ммоль) и сольватировали в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (1,0 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 минут и перемешивали при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при температуре 90°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и насыщенным солевым раствором. Две фазы разделяли. Органическую фазу сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-40% EtOAc в изогексане) давала этил 2-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (207 мг, выход 85%). Остаток растворяли в EtOAc (5,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и раствор дегазировали азотом в течение 5 минут, добавляли палладий на углероде (5,0%, 450 мг). Реакционную смесь откачивали и наполняли водородом. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь откачивали и наполняли азотом. Смесь фильтровали через слой из целита®, промывали EtOAc/MeOH (1:1). Растворители удаляли при пониженном давлении с получением этил 5,5,7,7-тетраметил-2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (135 мг, выход 65%). Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием этил 5,5,7,7-тетраметил-2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде исходного продукта (белое твердое вещество, выход 33%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,36 (шир. с, 1H), 12,42 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,56 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,02 (д, J=10,2 Гц, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,64 (с, 2H), 1,81-1,72 (м, 4H), 1,62 (с, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,05 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ C) R_t=4,09 мин; MS m/z: 442 [M+H]⁺.

Пример № 89. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[(1-метилпиразол-4-карбонил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 176)



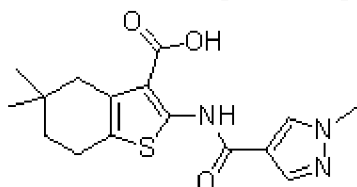
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6) и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (CAS: 5952-92-1) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 23%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,51 (шир. с, 1Н), 12,30 (шир. с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 2,61 (с, 2Н), 1,56 (с, 2Н), 1,31 (с, 6Н), 1,00 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,77 мин; MS *m/z*: 362 [M+H]⁺.

Пример № 90. 5,5,7,7-Тетраметил-2-[(6-морфолинопиридин-3-карбонил)амино]-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 201)



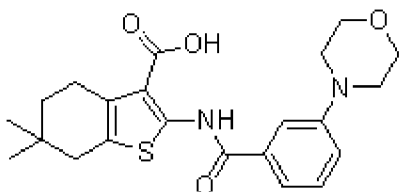
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6) и 6-морфолинопиридин-3-карбоновой кислоты (CAS: 120800-52-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 47%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,37 (шир. с, 1Н), 12,44 (с, 1Н), 8,71 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 8,00 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 3,77-3,67 (м, 8Н), 2,65 (с, 2Н), 1,62 (с, 2Н), 1,37 (с, 6Н), 1,06 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,87 мин; MS *m/z*: 444 [M+H]⁺.

Пример № 91. 5,5-Диметил-2-[(1-метилпиразол-4-карбонил)амино]-6,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 202)



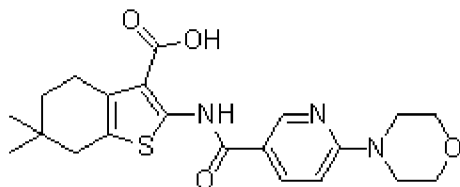
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (CAS: 5952-92-1) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 8%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ=13,12 (шир. с, 1Н), 12,01 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 2,64 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 2,57 (с, 2Н), 1,53 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 0,97 (с, 6Н). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,61 мин; MS *m/z*: 334 [M+H]⁺.

Пример № 92. 6,6-Диметил-2-[(3-морфолинобензоил)амино]-5,7-дигидро-4Н-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 203)



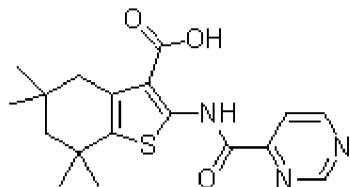
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 3-морфолинобензойной кислоты (CAS: 215309-00-5) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 14%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,36$ (шир. с, 1H), 12,39 (с, 1H), 7,47 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=2,3, 8,4$ Гц, 1H), 3,79-3,76 (м, 4H), 3,24-3,19 (м, 4H), 2,78 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,45 (с, 2H), 1,51 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_f=3,82$ мин; MS m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 93. 6,6-Диметил-2-[(6-морфолинопиридин-3-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 204)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 6-морфолинопиридин-3-карбоновой кислоты (CAS: 120800-52-4) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 20%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=14,38$ (шир. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,01 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,73 (шир. с, 4H), 3,62 (шир. с, 4H), 2,87 (шир. с, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,01 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_f=3,69$ мин; MS m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

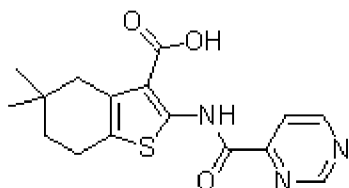
Пример № 94. 5,5,7,7-Тетраметил-2-(пиримидин-4-карбониламино)-4,6-дигидробензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 205)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6) и пиримидин-4-карбоновой кислоты (CAS: 31462-59-6) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 29%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,59$ (шир. с, 1H), 9,44 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J=1,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,64 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,34 (с,

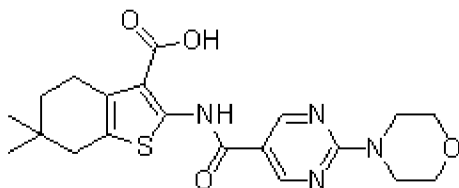
6H), 1,01 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,76$ мин; MS m/z : 360 $[M+H]^+$.

Пример № 95. 5,5-Диметил-2-(пиримидин-4-карбониламино)-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 206)



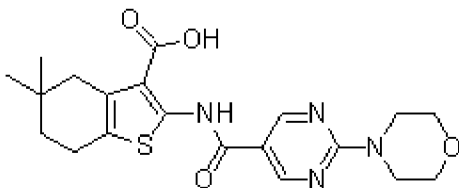
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и пиримидин-4-карбоновой кислоты (CAS: 31462-59-6) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 8%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=14,04$ (шир. с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,06 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=1,1, 5,0$ Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 1H), 2,60 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,55 (с, 2H), 1,45 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,90 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,55$ мин; MS m/z : 332 $[M+H]^+$.

Пример № 96. 6,6-Диметил-2-[(2-морфолинопиримидин-5-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 208)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 2-морфолинопиримидин-5-карбоновой кислоты (CAS: 253315-05-8) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 18%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,50$ (шир. с, 1H), 8,81 (с, 2H), 3,86-3,80 (м, 4H), 3,71-3,65 (м, 4H), 2,81 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,41 (с, 2H), 1,49 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,75$ мин; MS m/z : 417 $[M+H]^+$.

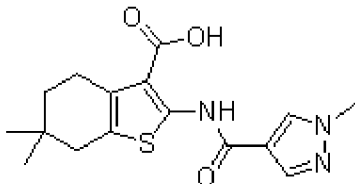
Пример № 97. 5,5-Диметил-2-[(2-морфолинопиримидин-5-карбонил)амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 209)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 2-морфолинопиримидин-5-

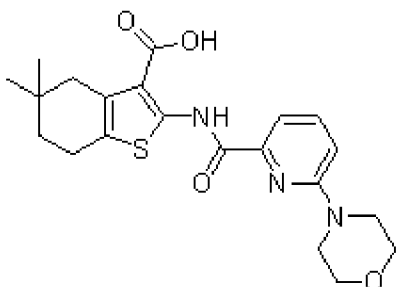
карбоновой кислоты (CAS: 253315-05-8) в качестве исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 13%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,29$ (с, 1H), 12,24 (с, 1H), 8,81 (с, 2H), 3,88-3,84 (м, 4H), 3,72-3,67 (м, 4H), 2,66 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,55 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) $R_t=2,82$ мин; MS m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 98. 6,6-Диметил-2-[(1-метилпиразол-4-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 212)



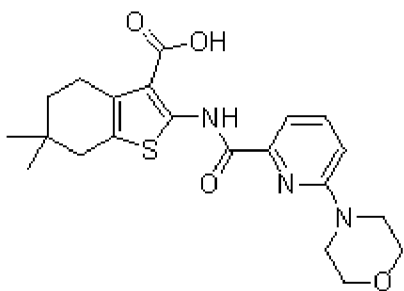
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (CAS: 5952-92-1) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 41%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,18$ (шир. с, 1H), 11,88 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,75 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,42 (с, 2H), 1,50 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,43$ мин; MS m/z : 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 99. 5,5-Диметил-2-[(6-морфолинопиридин-2-карбонил)амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 213)



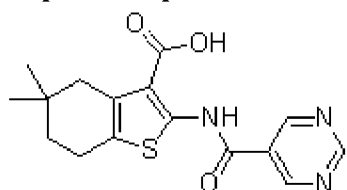
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 6-морфолинопиридин-2-карбоновой кислоты (CAS 554405-17-3) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 40%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,20$ (шир. с, 1H), 7,79 (дд, $J=7,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,74-3,72 (м, 4H), 3,62-3,60 (м, 4H), 2,65 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,58 (с, 2H), 1,53 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,96 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ D) $R_t=5,52$ мин; MS m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 100. 6,6-Диметил-2-[(6-морфолинопиридин-2-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 219)



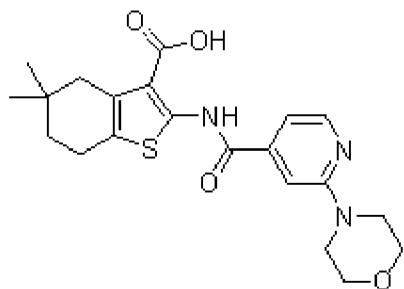
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 6-морфолинопиридин-2-карбоновой кислоты (CAS 554405-17-3) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 97%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,37$ (шир. с, 1H), 7,79 (дд, $J=7,2$, 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,74-3,71 (м, 4H), 3,63-3,60 (м, 4H), 2,78 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,42 (с, 2H), 1,48 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,96 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ А) $R_t=5,68$ мин; MS m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 101. 5,5-Диметил-2-(пиримидин-5-карбониламино)-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 220)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и пиримидин-5-карбоновой кислоты (CAS: 4595-61-3) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 70%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,42$ (шир. с, 1H), 12,32 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,22 (с, 2H), 2,67 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,54 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,97 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ D) $R_t=4,59$ мин; MS m/z : 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

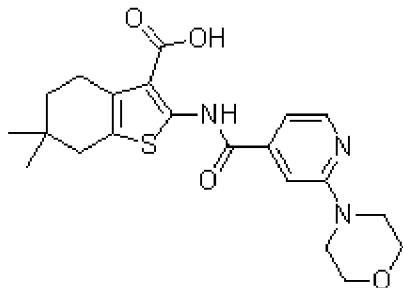
Пример № 102. 5,5-Диметил-2-[(2-морфолинопиридин-4-карбонил)амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 221)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 2-морфолинопиридин-4-

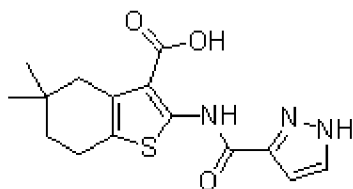
карбоновой кислоты (CAS: 295349-64-3) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 16%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,52$ (шир. с, 1H), 12,61 (с, 1H), 8,41 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,07 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,81-3,74 (м, 4H), 3,62-3,55 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,62 (с, 2H), 1,59 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,01 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) $R_t=3,67$ мин; MS m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 103. 6,6-Диметил-2-[(2-морфолинопиридин-4-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 222)



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 11, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 2-морфолинопиридин-4-карбоновой кислоты (CAS: 295349-64-3) в качестве исходных продуктов (желтое твердое вещество, выход 5%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,29$ (шир. с, 1H), 8,35 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,85-3,82 (м, 4H), 3,62-3,59 (м, 4H), 2,86 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,57 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,02 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ D) $R_t=5,16$ мин; MS m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

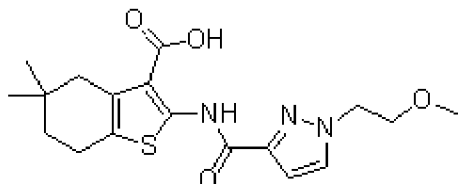
Пример № 104. 5,5-Диметил-2-(1H-пиразол-3-карбониламино)-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 225)



К перемешиваемому раствору метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3, 200 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (CAS: 1621-91-6, 141 мг, 1,25 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиний йодид (CAS: 14338-32-0, 256 мг, 1,00 ммоль), DMAP (CAS: 1122-58-3, 51 мг, 0,42 ммоль) и триэтиламин (CAS: 121-44-8, 0,35 мл, 2,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 72 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc и насыщенным солевым раствором. Две фазы разделяли и органическую фазу сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-50% EtOAc в изогексане) давала метил 5,5-диметил-2-(1H-пиразол-3-карбоксамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде желтого масла (140 мг, выход 50%). Указанное в заголовке соединение

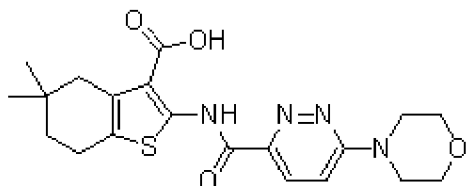
затем было синтезировано способом, описанным в примере № 8, с использованием метил 5,5-диметил-2-(1H-пиразол-3-карбоксамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде исходного продукта (белое твердое вещество, выход 26%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,67 (шир. с, 1H), 13,23 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,46 (шир. с, 1H), 6,84 (с, 1H), 2,71-2,63 (м, 4H), 1,56 (т, J=5,9 Гц, 2H), 0,99 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,44 мин; MS *m/z*: 320 [M+H]⁺.

Пример № 105. 2-[[1-(2-Метоксиэтил)пиразол-3-карбонил]амино]-5,5-диметил-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 226)



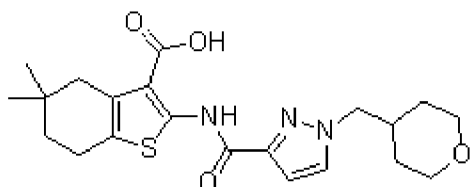
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 104, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 1-(2-метоксиэтил)1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (CAS: 936249-32-0) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 49%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=12,95 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,73-2,60 (м, 4H), 1,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,01 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается. ЖХ/МС (таблица 1, способ С) R_t=3,58 мин; MS *m/z*: 378 [M+H]⁺.

Пример № 106. 5,5-Диметил-2-[[6-морфолинопиридазин-3-карбонил]амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 227)



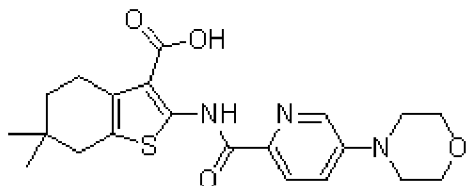
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в примере № 104, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 6-морфолин-4-илпиридазин-3-карбоновой кислоты (CAS: 914637-36-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 24%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,24 (шир. с, 1H), 12,98 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 8H), 2,74-2,68 (м, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,59 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,02 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ В) R_t=2,77 мин; MS *m/z*: 417 [M+H]⁺.

Пример № 107. 5,5-Диметил-2-[[1-(тетрагидропиран-4-илметил)пиразол-3-карбонил]амино]-6,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 228)



К раствору этил 1H-пиразол-3-карбоксилата (CAS: 5932-27-4, 260 мг, 1,86 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (CAS: 534-17-8, 604 мг, 1,86 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран (CAS: 125552-89-8, 365 мг, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Две фазы разделяли и органическую фазу пропускали через фазовый разделитель. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-60% EtOAc в ДХМ) давала этил 1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (220 мг, выход 50%). Раствор этил 1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (220 мг, 0,93 ммоль) в MeOH (3,0 мл) обрабатывали 2N водным раствором NaOH (CAS: 1310-73-2, 1,2 мл, 2,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH ~3 с помощью 2M водного раствора HCl и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в EtOAc с получением 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (194 мг, выход колич.). Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 104, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде исходных продуктов (белое твердое вещество, выход 6%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,23 (шир. с, 1H), 12,52 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,15 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,84 (дд, J=2,6, 11,6 Гц, 2H), 3,27 (дт, J=1,7, 11,6 Гц, 2H), 2,65 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,55 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,44 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,34-1,21 (м, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ B) R_t=2,8 мин; MS *m/z*: 418 [M+H]⁺.

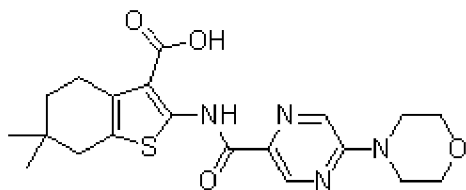
Пример № 108. 6,6-Диметил-2-[(5-морфолинопиридин-2-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 229)



К перемешиваемому раствору метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1, 300 мг, 1,25 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) добавляли 5-бромпиридин-2-карбоновую кислоту (CAS: 30766-11-1, 380 мг, 1,88 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиний йодид (CAS: 14338-32-0, 512 мг, 2,01 ммоль), DMAPI (CAS: 1122-58-3, 46 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламин (CAS: 121-44-8, 0,52 мл, 3,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 24 часов. Реакционной

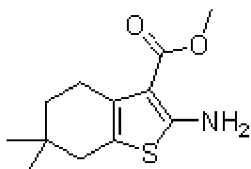
смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь распределяли между ДХМ и 1н водным раствором HCl. Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и пропускали через фазовый разделитель. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% EtOAc в изогексане) давала метил 2-(5-бромпиколинамидо)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (517 мг, выход 97%). Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 20, с использованием метил 2-(5-бромпиколинамидо)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата и морфолина (CAS: 110-91-8) в качестве исходных продуктов (не совсем белое твердое вещество, выход 10%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,03 (шир. с, 1H), 12,86 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=2,8, 8,9 Гц, 1H), 3,80-3,76 (м, 4H), 3,40 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,78 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,51 (т, J=6,1 Гц, 2H), 0,98 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ E) R_t=5,5 мин; MS m/z: 416 [M+H]⁺.

Пример № 109. 6,6-Диметил-2-[(5-морфолинопиразин-2-карбонил)амино]-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 230)



Указанное в заголовке соединение затем было синтезировано способом, описанным в примере № 108, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1), 5-бром-2-пиразинкарбоновой кислоты (CAS: 876161-05-6) и морфолина (CAS: 110-91-8) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 23%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,12 (шир. с, 1H), 12,71 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 3,79 (с, 8H), 2,81 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,48 (с, 2H), 1,54 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,03 (с, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, способ F) R_t=3,36 мин; MS m/z: 417 [M+H]⁺.

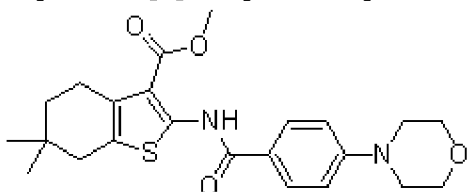
Получение № 1. Метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



В реакционный сосуд помещали 4,4-диметилциклогексанон (CAS: 4255-62-3, 5,00 г, 39,6 ммоль), метил цианоацетат (CAS: 105-34-0, 3,8 мл, 43,6 ммоль), диэтиламин (CAS: 109-89-7, 2,0 мл, 19,8 ммоль) и серу (CAS: 7704-34-9, 1,52 г, 47,5 ммоль). Реакционную смесь сольватировали в метаноле (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов.

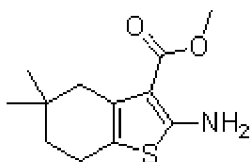
Легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% EtOAc в изогексане), что давало метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (7,22 г, выход 76%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=5,92$ (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,69 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,27 (с, 2H), 1,48 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,98 (с, 6H).

Получение № 2. Метил 6,6-диметил-2-(4-морфолинобензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



В перемешиваемую суспензию 4-морфолинобензойной кислоты (CAS: 7470-38-4, 104 мг, 0,50 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли каталитическое количество ДМФ (3 мкл, 0,033 ммоль) и оксалилхлорид (CAS: 79-37-8, 52 мкл, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. В реакционную смесь добавляли раствор метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (получение № 1, 80 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (CAS: 7087-68-5, 170 мкл, 1,00 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO_3 и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-50% ДХМ в изогексане) давала метил 6,6-диметил-2-(4-морфолинобензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (90 мг, выход 63%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,16$ (с, 1H), 7,93 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,87 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,30 (т, $J=4,7$ Гц, 4H), 3,06 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,45 (с, 2H), 1,01 (с, 6H).

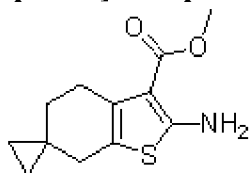
Получение № 3. Метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



В реакционный сосуд помещали 3,3-диметилциклогексанон (CAS: 2979-19-3, 1,00 мл, 7,20 ммоль), метил цианоацетат (CAS: 105-34-0, 0,70 мл, 7,92 ммоль), диэтиламин (CAS: 109-89-7, 370 мкл, 3,60 ммоль) и серу (CAS: 7704-34-9, 277 мг, 8,64 ммоль). Реакционную смесь сольватировали в метаноле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором

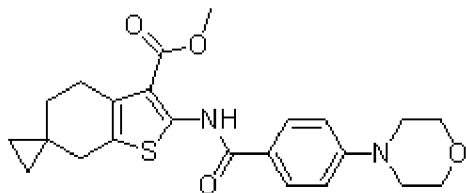
NaHCO₃ и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% EtOAc в изогексане), что давало метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (588 мг, выход 34%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=5,91 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,53-2,47 (м, 4H), 1,55-1,50 (м, 2H, частично скрыт пиком воды), 0,98 (с, 6H).

Получение № 4. Метил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[бензо[*b*]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилат



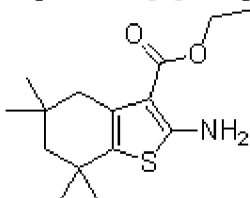
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 3, с использованием спиро[2,5]октан-6-она (CAS: 15811-21-9) в качестве исходного продукта (220 мг, выход 29%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=6,00 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,42 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,37 (т, J=1,8 Гц, 2H), 1,69 (т, J=6,6 Гц, 2H), 0,42-0,36 (м, 4H).

Получение № 5. Метил 2-(4-морфолинобензамидо)-4,7-дигидро-5H-спиро[бензо[*b*]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 2, с использованием метил 2-амино-4,7-дигидро-5H-спиро[бензо[*b*]тиофен-6,1'-циклопропан]-3-карбоксилата (получение № 4) и 4-(4-морфолинил)бензойной кислоты в качестве исходных продуктов (выход 61%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=12,17 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,88-3,85 (м, 4H), 3,33-3,28 (м, 4H), 3,21-3,17 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,54 (с, 2H), 0,44 (с, 4H).

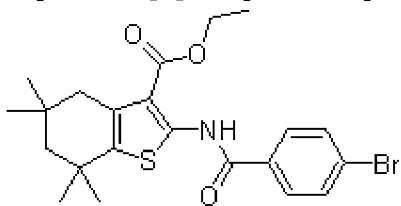
Получение № 6. Этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат



В реакционный сосуд помещали 3,3,5,5-тетраметилциклогексанон (CAS: 14376-79-5, 0,56 мл, 3,20 ммоль), этил цианоацетат (CAS: 105-56-6, 370 мкл, 3,52 ммоль), морфолин (CAS: 110-91-8, 310 мкл, 3,52 ммоль) и серу (CAS: 7704-34-9, 121 мг, 3,78 ммоль). Реакционную смесь сольватировали в этаноле (20 мл) и перемешивали при комнатной

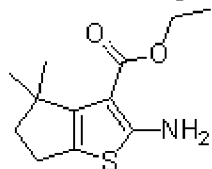
температуре. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 6 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 20% EtOAc в изогексане) давала этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (340 мг, выход 38%).
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=5,93 (с, 2H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,51 (с, 2H), 1,53 (с, 2H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,24 (с, 6H), 1,02 (с, 6H).

Получение № 7. Этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат

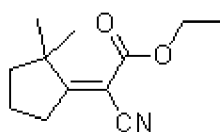


В перемешиваемый реакционный раствор этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6, 600 мг, 2,13 ммоль) в ДХМ (30 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (CAS: 7087-68-5, 0,74 мл, 4,26 ммоль), затем 4-бромбензоилхлорид (CAS: 586-75-4, 934 мг, 4,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% EtOAc в изогексане) давала этил 2-(4-бромбензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат в виде белого твердого вещества (298 мг, выход 31%).
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=12,40 (с, 1H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,67-7,64 (м, 2H), 4,39 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 (с, 6H), 1,04 (с, 6H).

Получение № 8. Этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат

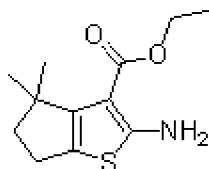


Стадия А. Этил 2-циано-2-(2,2-диметилциклопентилиден)ацетат



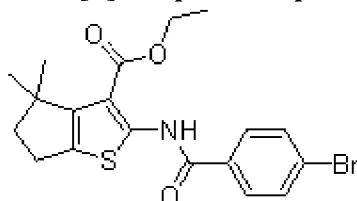
В перемешиваемый реакционный раствор 2,2-диметилциклопентанона (CAS: 4541-32-6, 0,56 мл, 4,46 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре добавляли этил цианоацетат (CAS: 105-56-6, 0,47 мл, 4,46 ммоль), ацетат аммония (CAS: 631-61-8, 241 мг, 3,12 ммоль) и уксусную кислоту (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc и насыщенным соевым раствором. Две фазы разделяли. Органическую фазу пропускали через фазовый разделитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 20% EtOAc в изогексане) давала этил 2-циано-2-(2,2-диметилциклопентилен)ацетат в виде бесцветного масла (703 мг, выход 76%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=4,26$ (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,10 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,79-1,65 (м, 4H), 1,41 (с, 6H), 1,35 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия В. Этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат



В перемешиваемый реакционный раствор этил 2-циано-2-(2,2-диметилциклопентилен)ацетата (получение № 8, стадия А, 200 мг, 0,97 ммоль) и серы (CAS: 7704-34-9, 34 мг, 1,06 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли диэтиламин (CAS: 109-89-7, 50 мкл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 150 минут. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 20% EtOAc в изогексане) с получением этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (227 мг, выход 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=5,98$ (с, 2H), 4,31 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,19-2,14 (м, 2H), 1,38 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,32 (с, 6H).

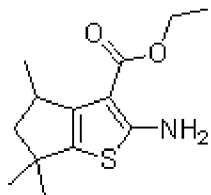
Получение № 9. Этил 2-(4-бромбензамидо)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 7, с использованием этил 2-амино-4,4-диметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 8, стадия В) и 4-бромбензоилхлорида (CAS: 586-75-4) в качестве исходных продуктов (выход 85%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц):

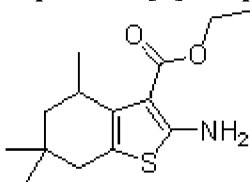
$\delta=12,44$ (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,44 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,83 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,26 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,36 (с, 6H).

Получение № 10. Этил 2-амино-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат



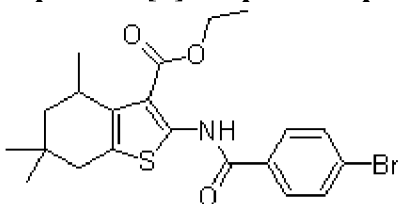
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 6, с использованием 2,4,4-триметилциклопентан-1-она (CAS: 4694-12-6) в качестве исходного продукта (желтое твердое вещество, выход 21%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=5,90$ (с, 2H), 4,32-4,20 (м, 2H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,41 (дд, $J=8,8$, 12,8 Гц, 1H), 1,78 (дд, $J=2,6$, 12,7 Гц, 1H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,26 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22 (с, 3H).

Получение № 11. Этил 2-амино-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



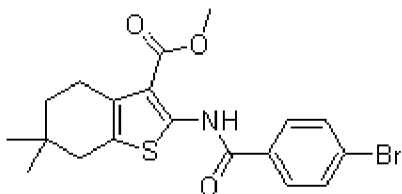
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 8, с использованием 2,4,4-триметилциклогексан-1-она (CAS: 2230-70-8) в качестве исходного продукта (желтое масла, выход 65%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=5,82$ (с, 2H), 4,36-4,20 (м, 2H), 3,03 (кв, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,36 (дд, $J=1,6$, 15,5 Гц, 1H), 2,16 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,55-1,51 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,16 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Получение № 12. Этил 2-(4-бромбензамидо)-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



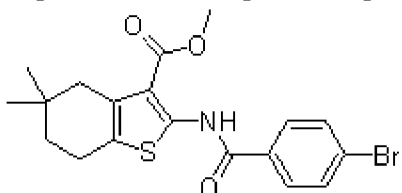
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 7, с использованием этил 2-амино-4,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 11) и 4-бромбензоилхлорида (CAS: 586-75-4) в качестве исходных продуктов (бледно-желтое твердое вещество, выход 64%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,21$ (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,65 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,48-4,31 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,52 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,42 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,31-1,18 (м, 4H), 1,10 (с, 3H), 0,92 (с, 3H).

Получение № 13. Метил 2-(4-бромбензамидо)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



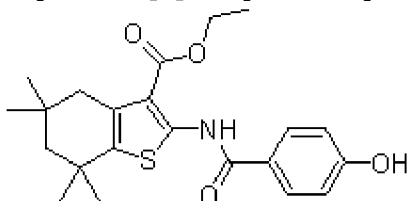
Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 7, с использованием метил 2-амино-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 1) и 4-бромбензоилхлорида (CAS: 586-75-4) в качестве исходных продуктов (выход 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=12,30 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,79 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,46 (с, 2H), 1,58-1,55 (м, 2H, частично скрыт пиком воды), 1,01 (с, 6H).

Получение № 14. Метил 2-(4-бромбензамидо)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было синтезировано способом, описанным в получении № 7, с использованием метил 2-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 3) и 4-бромбензоилхлорида (CAS: 586-75-4) в качестве исходных продуктов (выход 99%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=12,32 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,70 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,59 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,01 (с, 6H).

Получение № 15. Этил 2-(4-гидроксibenзамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат



В перемешиваемый реакционный раствор этил 2-амино-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата (получение № 6, 1,00 г, 3,55 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли DIPEA (CAS: 7087-68-5, 3,1 мл, 17,8 ммоль), затем 4-(ацетокси)бензоилхлорид (CAS: 27914-73-4, 1,41 г, 7,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый делитель и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток

растирали в MeOH ($\times 2$). Твердое вещество собирали и сушили в вакууме с получением этил 2-(4-ацетоксибензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде твердого вещества не совсем белого цвета (1,22 г, выход 77%). Этил 2-(4-ацетоксибензамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (900 мг) растворяли в ДХМ (30 мл) и затем добавляли раствор аммиака в метаноле (CAS: 67-56-1, 2,0М, 7,2 мл, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавлял другую аликвоту раствора аммиака в метаноле (CAS: 7664-41-7, 7,0М, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 72 часов. Органические растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в MeOH ($\times 2$) с получением этил 2-(4-гидроксibenзамидо)-5,5,7,7-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (766 мг, выход 94%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,26$ (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,39 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,42 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,37 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), один способный к обмену протон не наблюдается.

ПРИМЕР В-БИОЛОГИЯ

ПРИМЕР В1-Противовирусное действие

Пример В1-Грипп А

Противовирусное действие соединений по изобретению было проверено на клеточных линиях A549, инфицированных H1N1 (грипп А/Новая Каледония/20/99). IC_{50} представлены в следующей таблице 1. Результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению проявляют противовирусное действие.

Таблица 1:

| Соединение | IC_{50} (мкМ) | Соединение | IC_{50} (мкМ) | Соединение | IC_{50} (мкМ) |
|------------|---------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
| № 58 | 0,0009 | № 59 | 0,01 | № 60 | 0,01 |
| № 35 | 0,0168 | № 61 | 0,0279 | № 33 | 0,0346 |
| № 36 | 0,0401 | № 27 | 0,04 | № 18 | 0,05 |
| № 62 | 0,05 | № 16 | 0,0438 | № 21 | 0,0558 |
| № 15 | 0,06 | № 30 | 0,07 | № 20 | 0,074 |
| № 63 | 0,08 | № 23 | 0,08 | № 26 | 0,0849 |
| № 29 | 0,09 | № 44 | 0,09 | № 64 | 0,09 |
| № 25 | 0,09 | № 31 | 0,1 | № 41 | 0,1049 |
| № 19 | 0,11 | № 34 | 0,1131 | № 22 | 0,12 |
| № 40 | 0,23 | № 32 | 0,16 | № 24 | 0,16 |
| № 17 | 0,26 | № 42 | 0,1924 | № 37 | 0,1957 |
| № 39 | 0,2766 | № 43 | 0,28 | № 78 | 0,29 |
| № 38 | 0,3387 | № 80 | 0,31 | № 90 | 0,6 |

| | | | | | |
|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| № 94 | 0,66 | № 96 | 0,8 | № 98 | 0,8 |
| № 105 | 1,077 | № 28 | 1,27 | № 117 | 1,9003 |
| № 131 | 0,35 | № 132 | 0,0017 | № 133 | 0,75 |
| № 134 | 0,56 | № 135 | 0,0061 | № 136 | 0,012 |
| № 137 | 0,035 | № 138 | 0,0088 | № 139 | 0,011 |
| № 140 | 0,0034 | № 141 | 0,0033 | № 142 | 0,0064 |
| № 143 | 0,16 | № 144 | 0,035 | № 145 | 0,032 |
| № 146 | 0,083 | № 147 | 0,0111 | № 148 | 0,0026 |
| № 149 | 0,0071 | № 150 | 0,0039 | № 152 | 0,0005 |
| № 153 | 0,014 | № 154 | 0,03 | № 155 | 0,01 |
| № 156 | 0,002 | № 157 | 0,005 | № 158 | 0,32 |
| № 159 | 0,018 | № 160 | 0,006 | № 161 | 0,015 |
| № 162 | 0,039 | № 163 | 0,018 | № 164 | 0,016 |
| № 165 | 0,0117 | № 166 | 0,0067 | № 167 | 0,1084 |
| № 168 | 0,0232 | № 169 | 0,0155 | № 170 | 0,035 |
| № 171 | 0,0063 | № 65 | 0,2 | № 173 | 0,024 |
| № 174 | 0,039 | № 202 | 0,9 | № 176 | 0,46 |
| № 201 | 0,15 | № 205 | 0,74 | № 203 | 0,13 |
| № 204 | 0,26 | № 209 | 0,82 | № 208 | 0,74 |
| № 219 | 0,51 | № 212 | 0,9 | № 213 | 0,61 |
| № 222 | 0,051 | № 221 | 0,38 | № 227 | 1,39 |
| № 225 | 0,11 | № 226 | 0,82 | № 230 | 0,42 |
| № 228 | 0,9 | № 229 | 0,37 | | |

Вещества и способы

Клетки А549 человека (80000 клеток/лунка в 96-луночном планшете) обрабатывали исследуемыми веществами в диапазоне концентраций и немедленно инфицировали вирусом H1N1 А/Новая Каледония/20/99 (клинический изолят) при MOI 0,1 в DMEM/1% пенициллина/стрептомицина с добавлением 0,25 мкг/мл ТРСК трипсина (Sigma) и инкубировали при 37°C в 5% CO₂. Через 48 ч после инфицирования супернатанты (25 мкл) собирали и переносили в 96-луночный черный планшет с плоским дном, смешивали с 25 мкл PBS с Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ (Thermo Fisher) и 50 мкл стокового раствора гидрата натриевой соли 2'-(4-метилумбеллиферил)- α -DN-ацетилнейраминовой кислоты (20 мкМ, MUNANA, Sigma). Планшеты инкубировали 1 ч при 37°C и реакцию останавливали, добавляя 100 мкл стоп-раствора (глицин 0,1М, рН 10,7/25% этанола). Количество флуоресцентного продукта, высвобождаемого методом гидролиза MUNANA (4-MU), измеряли на спектрофотометре Тесан с длинами волн возбуждения и эмиссии 365 и 450 нм, соответственно.

Пример В1-В Вирус Западного Нила, Денге и Зика

Соединение № 18 было протестировано на других вирусах. Результаты представлены в таблице 4. Модуляторы белков NEET способны с высокой эффективностью ингибировать другие вирусы, такие как вирус Западного Нила, Денге и Зика.

Таблица 2

| Вирус | IC₅₀ (мкМ) |
|----------------------|------------------------------|
| вирус Западного Нила | 2,5 |
| Денге | 5 |
| Зика | 3 |

Вещества и способы

Анализы проводили со следующими штаммами/серотипами:

- серотип 2 штамма DENV Новая Гвинея С
- ZIKV штамма MR766
- штамм WNV Нью-Йорк 99

1×10^5 клеток Huh7 инфицировали DENV, ZIKV или WNV при MOI 0,1 БОЕ на клетку в присутствии исследуемого соединения. Через два часа после инфицирования инокулят удаляли и клетки дважды промывали PBS 1x. Добавляли свежую среду, содержащую исследуемое соединение. Супернатанты собирали через 48 ч после инфицирования, фильтровали через мембрану с порами 0,45 мкм и напрямую использовали для анализов бляшек.

Анализ бляшек

Клетки VeroE6 инфицировали серийными разведениями супернатантов вируса. Через два часа после заражения инокулят заменяли бессывороточной средой MEM (Gibco, Life Technologies), содержащей 1,5% карбоксиметилцеллюлозы (Sigma-Aldrich). В разные дни после заражения (день 3 для WNV, день 4 для ZIKV, день 7 для DENV) клетки фиксировали добавлением формальдегида до конечной концентрации 5%. Клетки окрашивали раствором кристаллического фиолетового (1% кристаллического фиолетового, 10% этанола в H₂O) в течение 30 минут при комнатной температуре и тщательно промывали H₂O. Инфекционные титры рассчитывали с учетом соответствующего фактора разбавления.

ПРИМЕР В2-Противоопухолевое действие

Результаты

Цитотоксичность тестировали для соединений по изобретению на пяти различных клеточных линиях, а именно LXFL 1121, MAXF 401, MM XF L-636, PRXF PC-3M и UXF 1138, которые, соответственно, представляют собой крупноклеточный рак легких, аденокарциному молочной железы, множественную миелому, рак предстательной железы и саркому матки.

IC₅₀ представлены в следующей таблице 3.

Таблица 3:

| Абсолютная IC ₅₀ (мкМ) | Соединение | | | | | |
|-----------------------------------|------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | № 22 | № 35 | № 58 | № 60 | № 36 | № 37 |
| Клеточная линия | | | | | | |
| LXFL 1121 | 0,546 | 1,071 | 1,77 | 2,117 | 2,329 | 24,739 |
| MAXF 401 | 0,539 | 1,215 | 1,032 | 1,127 | 2,043 | 11,294 |
| MM XF L-363 | 1,311 | 2,081 | 1,122 | 1,014 | 1,72 | 13,895 |
| PRXF PC-3M | 0,705 | 0,702 | 0,888 | 1,017 | 1,114 | 9,666 |
| UXF 1138 | 0,332 | 0,743 | 0,819 | 0,851 | 0,988 | 9,421 |

Таким образом,, соединения обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам и могут быть использованы для лечения злокачественного новообразования.

Вещества и способы

Обработка соединений

Рабочий исходный раствор исследуемых соединений готовили в ДМСО в концентрации 33 мМ или 8,25 мМ, и небольшие аликвоты хранили при -20°C. В каждый день эксперимента замороженную аликвоту рабочего исходного раствора оттаивали и хранили при комнатной температуре до и во время обработки.

Все этапы обработки жидкости выполнялись с использованием платформы Tecan Freedom EVO 200. Сначала в ДМСО делали серийные 2-кратные разведения 33 мМ рабочего исходного раствора ДМСО. Разведения ДМСО затем разводили 1:22 в среде для культивирования клеток в чашке для промежуточного разведения. Наконец, 10 мкл, взятых из планшета для промежуточного разведения, переносили при 140 мкл/лунку планшета для окончательного анализа. Таким образом, серийные разведения ДМСО были разведены 1:330 средой для культивирования клеток, и концентрация ДМСО в анализе составляла 0,3% об./об.

Линии опухолевых клеток

Клеточные линии, использованные в этом исследовании, были получены из солидных опухолей, а также из гематологических злокачественных новообразований.

Клеточные линии обычно пассировали один или два раза в неделю и выдерживали в культуре до 20 пассажей. Большинство клеточных линий выращивали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ в среде RPMI 1640 (25 мм NERES, с L-глутамином, № FG1385, Biochrom, Berlin, Germany) с добавлением 10% (об./об.) фетальной сыворотки теленка (Sigma, Taufkirchen, Germany) и 0,05 мг/мл гентамицина (Life Technologies, Karlsruhe, Germany).

Монослойный анализ на основе пропидий йодида

Для оценки противораковой активности соединений использовали модифицированный монослойный анализ на основе пропидий йодида (PI). Вкратце, клетки собирали из культур экспоненциальной фазы, подсчитывали и высевали в 96-луночные планшеты с плоским дном для микротитрования при плотности клеток от 4000 до 40000 клеток/лунку, в зависимости от скорости роста клеточной линии. Индивидуальная плотность посева для каждой клеточной линии обеспечивала экспоненциальные условия

роста в течение всей или, по крайней мере, большей части периода лечения. После 24-часового периода восстановления, чтобы позволить клеткам возобновить экспоненциальный рост, добавляли 10 мкл культуральной среды (6 контрольных лунок/линия клеток/планшет) или культуральной среды с исследуемыми соединениями. Соединения наносили в десяти концентрациях с 2-кратным шагом повышения дозы в дубликатах до 25 мкМ или 100 мкМ, и лечение продолжали в течение четырех дней. После четырех дней обработки клетки затем промывали 200 мкл PBS для удаления мертвых клеток и остатков, затем добавляли 200 мкл раствора, содержащего 7 мкг/мл пропидий йодида (PI) и 0,1% (об./об.) Тритона X-100. После инкубационного периода в течение 1-2 часов при комнатной температуре измеряли флуоресценцию (FU) с использованием многорежимного планшет-ридера Enspire (возбуждение $\lambda=530$ нм, излучение $\lambda=620$ нм) для количественного определения количества прикрепленных жизнеспособных клеток.

Оценка данных

Анализ считался полностью оцениваемым, если выполнялись следующие критерии контроля качества:

- Z'-фактор, рассчитанный в аналитической пластинке $\geq 0,5$
- соотношение контроль/фон $> 3,0$
- коэффициент изменчивости в лунках для контроля роста $\leq 30\%$

Эффекты лекарственного средства выражали в процентах от сигнала флуоресценции, полученного путем сравнения среднего сигнала в обработанных лунках со средним сигналом необработанных контролей (выражается значением «тест-контроль», значение T/C [%]):

$$\frac{T}{C} [\%] = \frac{\text{средний сигнал флуоресценции исследуемая группа}}{\text{средний сигнал флуоресценции контрольная группа}} \cdot 100$$

Указанные значения IC отражают концентрацию исследуемого соединения, при которой достигается T/C=50%. Расчет проводился по 4-х параметрической нелинейной подгонке кривой.

ПРИМЕР В3-Модуляторы белков NEET

Влияние модулятора на белки NEET, кодируемые человеческими генами CISD1, CISD2 и CISD3, осуществляемое соединениями по изобретению, было исследовано и описано далее. В частности, биохимическая функция белков NEET измеряется стабильностью связывания кластера Fe-S очищенных белков NEET.

Известно, что связывающая способность кластера Fe-S белков NEET координируется четырьмя аминокислотами на протяжении 16 (три цистеина и один гистидин). Поскольку лабильность кластера Fe-S белков NEET чувствительна к окружающей среде, измерения стабильности кластера являются одной из мер взаимодействия белков NEET с малыми молекулами и соединениями. Стабильность кластера белка NEET/2Fe-2S может быть оценена путем мониторинга снижения поглощения его характерного пика 458 нм (характерного для окисленного кластера 2Fe-2S)

с течением времени. Каждый белок NEET (mitoNEET, NAF-1 и Miner 2) исследовали на его связывание с Fe-S в отсутствие или в присутствии соединения по изобретению (см. таблицу 4 далее). Скорость высвобождения кластера (время в минутах для достижения 50% потери связанного кластера Fe-S) сравнивали для каждого белка NEET в присутствии одного из соединений по изобретению (в молярном соотношении белок:соединение 1:3) относительно каждого белка в отдельности.

При pH 6 все три белка NEET (mitoNEET, NAF-1 и Miner 2) имеют характерную скорость потери связанного кластера Fe-S, которую можно измерить по уменьшению с течением времени поглощения на длине волны 458 нм, используя спектрофотометр. Так, при pH 6 использовали буфер Bis-Tris (100 мМ Bis-Tris pH 6, 100 мМ NaCl) для разбавления либо ДМСО (чистый образец: Bis-Tris Buffer pH 6, 66 мкМ ДМСО), либо ДМСО и одного из трех белков NEET (контрольный образец: бис-трис-буфер, pH 6, 66 мкМ ДМСО, 20 мкМ очищенного белка NEET), либо ДМСО, одного из трех белков NEET и соединения по изобретению (исследуемый образец: буфер Bis-Tris pH 6, 66 мкМ ДМСО, 20 мкМ очищенного белка NEET, 60 мкМ соединения по изобретению).

Готовили реакционную смесь, содержащую ДМСО, разведенную в бис-трис-буфере, с соединением по изобретению или без него. Очищенный белок NEET был последним компонентом, добавленным в реакционную смесь, которая затем была разделена на аликвоты в 4 повторностях в 96-луночных планшетах. Поглощение на длине волны 458 нм измеряли с интервалами 5 минут при 37°C с помощью спектрофлуориметра. Время выполнения анализа для продукта гена CISD2 (NAF-1) составляло 500 минут и 180 минут как для продукта гена CISD 1 (mitoNEET), так и для продукта гена CISD3 (Miner 2).

В дополнение к мониторингу времени измеряли остаточное связывание кластера Fe-S с белком NEET в конечной точке спектрометрического анализа для каждого исследуемого образца и сравнивали с данными контрольного образца (в таблице 4 в скобках). Это остаточное связывание измеряется по разнице в процентах между поглощением 458 нм в нулевой момент времени и поглощением 458 нм в конце эксперимента (то есть, соответственно, 500 или 180 минут, как описано выше), показывая процент белка NEET, все еще способного связывать кластер Fe-S.

Таблица 4:

| Соединение | Время (в минутах) для достижения 50% потери связанного кластера (абсорбция 458 нм), (в скобках данные образца контроля несущей среды) | | | Остаточное связывание кластера в конце эксперимента (Процент поглощения 458 нм в нулевое время) (в скобках данные образца контроля несущей среды) | | |
|------------|---|----------------------------|--|---|----------------------------|-------------------------------|
| | Продукт гена CISD1 (mitoNEET) | Продукт гена CISD2 (NAF-1) | Продукт гена CISD3 (Miner2) | Продукт гена CISD1 (mitoNEET) | Продукт гена CISD2 (NAF-1) | Продукт гена CISD3 (DMCO 11%) |
| № 147 | 75 (80) | 85 (310) | 60 (60) | 11% (16%) | 5% (3%) | 10% (11%) |
| № 132 | 90 (80) | 210 (310) | Потеря 50% не достигается в течение 180 минут (60) | 19% (16%) | 19% (3%) | 50% (11%) |
| № 20 | 65 (80) | 300 (310) | 35 (60) | 0% (16%) | 4% (3%) | 9% (11%) |
| № 18 | Потеря 50% не достигается в течение 180 минут (80) | 425 (310) | Потеря 50% не достигается в течение 180 минут (60) | 62% (16%) | 42% (3%) | 70% (11%) |
| № 136 | 75 (80) | 325 (310) | 45 (60) | 2% (16%) | 5% (3%) | 10% (11%) |
| № 35 | 85 (80) | 220 (310) | 50 (60) | 26% (16%) | 13% (3%) | 20% (11%) |
| № 60 | 100 (80) | 120 (310) | 90 (60) | 35% (16%) | 12% (3%) | 38% (11%) |
| № 135 | 100 (80) | 160 (310) | 80 | 24% (16%) | 16% (3%) | 20% (11%) |

| № 138 | Потеря 50% не достигается в течение 180 минут (80) | 435 (210) | Потеря 50% не достигается в течение 180 минут (60) | 53% (16%) | 30% (3%) | 66% (11%) |
|--------------|--|-----------|--|-----------|----------|-----------|
| № 58 | 100 (80) | 280 (310) | 125 (60) | 36% (16%) | 39% (3%) | 44% (11%) |
| № 36 | 98 (80) | 210 (210) | 80 (60) | 36% (16%) | 30% (3%) | 39% (11%) |
| № 37 | 85 (80) | 280 (210) | 75 (60) | 23% (16%) | 3% (3%) | 37% (11%) |

Анализ оптической плотности позволяет определить время, за которое достигается потеря 50% связанной кластера Fe-S (то есть уменьшение оптической плотности на 50% при 458 нм) для каждого испытуемого образца и каждого контрольного образца (в таблице 4 в скобках). Затем данные сравнивают, чтобы определить, стабилизирует ли соединение по изобретению или дестабилизирует связывание кластера белка NEET/Fe-S.

Дестабилизаторы улучшают высвобождение связанного кластера Fe-S (то есть более чем на 25% уменьшают время, необходимое для достижения 50% потери связанного кластера Fe-S у исследуемого образца по сравнению с контрольным образцом). Как показано в таблице 4, при испытанных концентрациях дестабилизаторы генного продукта CISD2 (NAF-1) представляют собой соединения № 147, № 132, № 35, № 60 и № 135. Дестабилизаторами генного продукта CISD3 (Miner2) являются соединения № 20 и № 136.

Стабилизаторы связывания кластера Fe-S белками NEET замедляют высвобождение связанного Fe-S (то есть более чем на 25% увеличивают время, необходимое для достижения потери связывания кластера Fe-S на 50% у исследуемого образца по сравнению с контрольным образцом). Как показано в таблице 4, при испытанных концентрациях стабилизаторами генного продукта CISD1 (mitoNEET) являются соединения №№ 18, № 60, № 135, № 138 и № 58. Стабилизатором генного продукта CISD2 (NAF-1) является соединение № 138. Стабилизаторами генного продукта CISD3 (Miner2) являются соединения № 132, № 18, № 60, № 135, № 138, № 58, № 36 и № 37.

Как показано в таблице 4 (вторая часть: «Остаточный кластер, связанный в конце эксперимента»), стабилизаторы могут предотвращать высвобождение кластера Fe-S белком NEET, причем остаточный кластер, связанный в конце эксперимента по спектрометрии, находится в диапазоне от 30% до 78%, что означает, что от 30% до 78% кластера Fe-S остается связанным с общим белком в анализе в конце эксперимента.

ПРИМЕР В4-Соединения ингибируют активацию NFκB в ответ на стимуляцию TNFα

Соединения по настоящему изобретению были исследованы на их способность ингибировать NFκB. Результаты показаны в следующей таблице.

Таблица 5

| Соединения | NFκB EC50 (мкМ) |
|------------|-----------------|
| № 15 | 0,15 |
| № 33 | 0,40 |
| № 36 | 0,2 |
| № 132 | 0,04 |
| № 164 | 0,09 |
| № 16 | 0,15 |
| № 62 | 0,38 |

Вещества и способы

Построение репортерной клеточной линии NFκB

Репортерная конструкция NFκB была получена путем клонирования 5 NFκB чувствительных элементов против хода транскрипции репортерного гена NanoLuciferase, фланкированным геномными последовательностями AAVS1

Чувствительный элемент NFκB слитый с NanoLuciferase и SV40 концевым поли(A) дополнительным сигналом был амплифицирован из pNL3.2-NFκB-Nluc (Promega), с использованием праймеров NFκB-NLUC-F и NFκB-NLUC-R и встроен инфузией (TaKaRa) в донорскую плазмиду AAVS1 SA-2A-puro-pA (Hockemeyer et al, Nat Biotechnol. 2009, 27, 851-7) переваренной посредством SalI. pCRISPR AAVS1-T2, экспрессирующая направляющую РНК (gRNA) для нацеливания AAVS1 человека (последовательность-мишень T2) была сконструирована вставкой гибридизированных праймеров AAVS1-T2A в pLentiCRISPR v2-blast ((Sanjana et al, Nat Methods. 2014, 11, 783-4) переваренной посредством BsmB1.

Олигонуклеотидные последовательности

NFκB-NLUC-F: ggctctatggGTCGACGGCCTAACTGGCCGGTACC (SEQ ID NO: 1)

NFκB-NLUC-R: agcttagtactGTCGACGATCAGCGGAAGAGCGCCCA (SEQ ID NO:

2)

AAVS1-T2A-1 CACCGGGGGCCACTAGGGACAGGAT (SEQ ID NO: 3)

AAVS1-T2A-2 AAACATCCTGTCCCTAGTGGCCCCC (SEQ ID NO: 4)

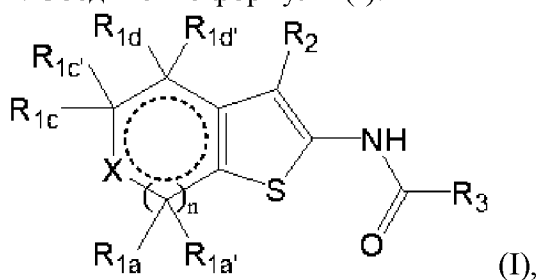
Клетки A549 трансфицировали плазмидами и пуромицином, отобранными в течение 5 дней (1 мкг мл⁻¹). Затем клоны получали путем ограничения разведения и отбирали, чтобы максимизировать TNF-зависимую индукцию NFκB-NanoLuciferase.

Анализ NFκB репортера

Репортерные клетки высевали на 96-луночный планшет в течение ночи с DMEM, включающей 10% FBS. Исследуемые соединения добавляли в различных концентрациях. Затем клетки обрабатывали 4 нг/мл TNFα (Peprotech, ref. E251) в DMEM+10% FBS. Анализ NanoGlo люциферазы (Promega) проводили через 6 часов. Люминесценцию измеряли с использованием спектрофлуориметра Spark 20M (Tecan). Значения были нормализованы к люминесценции, измеренной в необработанных клетках.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

X представляет собой:

звено $-CR_{1b}R_{1b'}$,

n обозначает 0, 1 или 2;

R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} и $R_{1d'}$ независимо представляют собой:

водород,

галоген,

(C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

(C_1-C_6)алкилокси,

циано,

арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

галоген,

(C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

гидрокси и

(C_1-C_6)алкилокси; или

R_{1a} и $R_{1a'}$, R_{1b} и $R_{1b'}$, R_{1c} и $R_{1c'}$, и R_{1d} и $R_{1d'}$ вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил; или

R_{1a} или $R_{1a'}$ и R_{1d} или $R_{1d'}$ вместе образуют мостиковый карбоциклил;

и где по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a} , $R_{1a'}$, R_{1b} , $R_{1b'}$, R_{1c} , $R_{1c'}$, R_{1d} , и $R_{1d'}$ не представляют собой водород;

R_2 представляет собой $-COOH$;

R_3 представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,

гетероарил,

циклоалкил,

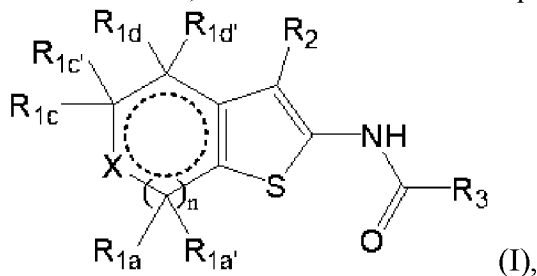
гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,

указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,
 - (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C₁-C₆)алкилокси,
 - -NH-(C₁-C₆)алкил или -N-((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси,
 - -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
 - гидроксигруппы, -CO-R₄ или -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,
 - (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидроксигруппы, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо представляют собой или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₇, -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и гетероцикл,
 - -NHCOR₇ или -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и
 - гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси, гидроксигруппы, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси; и
- стереоизомеры, и их фармацевтически приемлемые соли; и
- при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 2-[(4-хлорбензоиламино)-6,6-диметил-5,7-дигидро-4H-бензотиофен-3-карбоновую кислоту.

2. Соединение для применения при лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно, вирусной или бактериальной инфекции, злокачественного новообразования, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства и заболевания/расстройства, связанного с накоплением железа, где соединение имеет формулу (I):



где:

X представляет собой:

звено -CR_{1b}R_{1b'},

n обозначает 0, 1 или 2;

R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} независимо представляют собой:

водород,
галоген,
(C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном,
предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,
(C₁-C₆)алкилокси,
циано,
арил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

галоген,
(C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном,
предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

гидрокси и

(C₁-C₆)алкилокси; или

R_{1a} и R_{1a'}, R_{1b} и R_{1b'}, R_{1c} и R_{1c'}, и R_{1d} и R_{1d'} вместе образуют циклоалкил,
предпочтительно, циклопропил; или

R_{1a} или R_{1a'} и R_{1d} или R_{1d'} вместе образуют мостиковый карбоциклил;

и где по меньшей мере две группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d}, и R_{1d'} не представляют собой водород;

R₂ представляет собой -COOH;

R₃ представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, включающей:

арил, необязательно конденсированный с диоксолом,

гетероарил,

циклоалкил,

гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил,

указанное 5-10-членное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген,

- (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном,
предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или (C₁-C₆)алкилокси,

- -NH-(C₁-C₆)алкил или -N((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенные гетероциклоалкилом или (C₁-C₆)алкилокси,

- -NH-гетероциклоалкил, -NH-циклоалкил, -N((C₁-C₆)алкил)-гетероциклоалкил или -N((C₁-C₆)алкил)-циклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

- гидрокси, -CO-R₄ или -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

- (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, гидроксильную, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо представляют собой или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₇, -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₄, где R₄ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и гетероцикл,

- -NHCOR₇ или -NHCO₂R₇, где R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и

- гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси или спирогетероциклоалкил, необязательно замещенные (C₁-C₆)алкилокси, гидроксильная, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси; и

стереоизомеры, и их фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1 или соединение для применения по п.2, где R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил, предпочтительно, (C₁-C₃)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором, или галоген, предпочтительно, фтор; R_{1a} или R_{1a'} и R_{1d} или R_{1d'} вместе образуют мостиковый карбоцикл; и/или R_{1a} и R_{1a'}, R_{1b} и R_{1b'}, R_{1c} и R_{1c'}, или R_{1d} и R_{1d'} вместе образуют циклопропил.

4. Соединение по п.1 или 3 или соединение для применения по п.2 или 3, где R_{1a}=R_{1a'}, R_{1b}=R_{1b'}, R_{1c}=R_{1c'} и R_{1d}=R_{1d'}.

5. Соединение по любому из пп.1 и 3-4 или соединение для применения по любому из пп.2-4, где две группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} представляют собой метил, а другие представляют собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1 и 3-4 или соединение для применения по любому из пп.2-4, где по меньшей мере три группы, предпочтительно, четыре группы, выбранные из R_{1a}, R_{1a'}, R_{1b}, R_{1b'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} представляют собой метил, другие представляют собой водород.

7. Соединение по любому из пп.1 и 3-4 или соединение для применения по любому из пп.2-4, где R_{1b} и R_{1b'} вместе образуют циклоалкил, предпочтительно, циклопропил, и R_{1a}, R_{1a'}, R_{1c}, R_{1c'}, R_{1d} и R_{1d'} представляют собой водород.

8. Соединение по любому из пп.1 и 3-7 или соединение для применения по любому из пп.2-7, где R₃ представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазол или пиразол, предпочтительно, фенил, необязательно замещенные по меньшей мере одним радикалом, определенным в п.1 или 2.

9. Соединение по любому из пп.1 и 3-8 или соединение для применения по любому из пп.2-8, где R₃ представляет собой фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- галоген, предпочтительно, фтор или бром;

- (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, необязательно замещенный по меньшей мере одним фтором,

- $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкил}$ или $\text{-N-((C}_1\text{-C}_6\text{)алкил)}_2$, необязательно замещенные $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$, гетероциклоалкилом, выбранным из группы, включающей тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, пиперидинил и азетидинил, или циклоалкилом, предпочтительно, циклобутилом или циклогексилем, где указанные циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$ или -CO-R_4 , где R_4 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкил}$,

- $\text{-NH-гетероциклоалкил}$, -NH-циклоалкил , $\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)алкил)-гетероциклоалкил}$ или $\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)алкил)-циклоалкил}$, предпочтительно, $\text{-NH-тетрагидропиранил}$, $\text{-N(CH}_3\text{)-тетрагидропиранил}$, $\text{-NH-тетрагидрофуранил}$, NH-пиперидинил , -NH-азетидинил , -NH-оксетанил , -NH-циклогексил или $\text{-N(CH}_3\text{)-циклобутил}$, где указанные $\text{-NH-гетероциклоалкил}$, -NH-циклоалкил , $\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)алкил)-гетероциклоалкил}$ или $\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)алкил)-циклоалкил}$ необязательно замещены $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$ или -CO-R_4 , где R_4 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкил}$,

- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$ и гетероцикл, предпочтительно, тетрагидропиранил или оксетанил и

- гетероциклоалкил, предпочтительно, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил и азетидинил, или спирогетероциклоалкил, предпочтительно, пиперидинил, спиро-соединенный с оксетанилом, где указанные гетероциклоалкил и спирогетероциклоалкил необязательно замещены $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$, гидроксильной группой, галогеном или $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилом}$, необязательно замещенным $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$, и

- гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

10. Соединение по любому из пп.1 и 3-9 или соединение для применения по любому из пп.2-9, где R_3 представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, имидазолил или пиперазинил, предпочтительно, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразолил, необязательно замещенные по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей:

- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкил}$, необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном, предпочтительно, фтором, или гетероциклоалкилом, предпочтительно, тетрагидропиранилом,

- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкилокси}$, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, включающей галоген, предпочтительно, фтор.

- гетероциклоалкил, предпочтительно, морфолинил, и

- гетероциклоалкилокси, предпочтительно, тетрагидропиранилокси.

11. Соединение по п.1 или соединение для применения по п.2 где указанное соединение выбрано из группы, включающей соединения таблицы А.

12. Соединение по любому из пп.1 и 3-11 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в любом из пп.1 и 3-11, и приемлемый фармацевтический эксципиент.

14. Соединение по любому из пп.1 и 3-11 для применения при лечении старения или нейродегенеративных заболеваний или расстройств.

15. Соединение для применения по любому из пп.2-11, где

-вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, включающей *Alphaviridae*, *Flaviviridae*, *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Papovaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Polyomaviridae*, *Reoviridae*, *Retroviridae*, *Rhabdoviridae* и *Tobamoviruses*,

- бактерицидная инфекция представляет собой инфицирование бактерией, выбранной из группы, включающей *Helicobacter pylori*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella denitrificans*, *Kingella indologenes*, *Kingella kingae*, *Kingella oralis*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella bovis*, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella lacunata*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, род *Mycobacterium*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Vibrio vulnificus*, *Clostridium botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus saccharolyticus*;

- злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей рак молочной железы, рак легкого, в частности, NSCLC, меланому, колоректальный рак, астроцитому, рак печени, лейкоз, в частности, острый миелоидный лейкоз, рак желудка, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак поджелудочной железы и рак яичников;

- метаболическое заболевание выбрано из группы, включающей сахарный диабет, инсулинорезистентность, инсулиновую недостаточность, жировую дегенерацию печени, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH),

непереносимость глюкозы, ожирение, липодистрофию, ишемическую болезнь сердца, диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, гипогликемию, гипергликемию, бета-клеточную дисфункцию или гиперинсулинемию, синдром Вольфрама, в частности, синдром Вольфрама с участием белков NEET, синдром поликистозных яичников, дефицит пируватдегидрогеназы, наследственную остеодистрофию Олбрайта, цистиноз, непереносимость фруктозы, синдром Уокера-Варбурга, гипобеталиппротеинемию, синдром Альстрема и цирроз печени;

- сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, включающей повреждение миокарда, ишемию, ишемически-реперфузионное повреждение и гипертензию; или

- воспалительное заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), системную красную волчанку, муковисцидоз, псориаз, инфекционный артрит и рассеянный склероз; или

- нарушение или заболевание хранения железа выбрано из группы, включающей дефицит ферропортина, наследственный гемохроматоз, включая наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями HFE, и наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями рецептора трансферрина-2, ювенильный гемохроматоз, включая ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гепсидина, и ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гемоювелина, перегрузку железом, включая африканскую перегрузку железом, перегрузку железом, вторичную по отношению к атрансферринемии, и перегрузку железом, вторичную по отношению к ацерулоплазминеми, талассемии, миелодиспластические синдромы, врожденные дизэритропоэтические анемии, серповидно-клеточную анемию и другие гемоглобинопатии, дефицит ферментов эритроцитов и многократное переливание крови.

По доверенности